

LA DÉGÉNÉRESCENCE DU GANGLION SYMPATHIQUE DÉCONNECTÉ

(Etude chez le « Chien sans moelle »)

Travail des Laboratoires de Physiologie (Professeur H. HERMANN)
et d'Histologie (Professeur R. NOËL) de la Faculté de Médecine de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 NOVEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PFISTER André

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Aéronautique et de Sérologie

Né le 12 Janvier 1930 à PASSAGE (Lot-et-Garonne)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long - LYON

1955

LA DÉGÉNÉRESCENCE
DU GANGLION SYMPATHIQUE DÉCONNECTÉ
(ÉTUDE CHEZ LE " CHIEN SANS MOELLE ")

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAIT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSSSEL	Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. GALLY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale....	PONT	Obstétrique.....	BURTHIAULT
Pathologie médicale....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie ..	GIGNOUX
Pathologie médicale....	REVOL	Dermato-vénéréologie ..	THIERS
Pathologie médicale....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale....	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale....	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale....	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale....	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale....	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale....	SAUTOT	Maladies infectieuses....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HERMANN, Président ; NOËL, J.-F. CIER, DUMONT, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

LA DÉGÉNÉRESCENCE DU GANGLION SYMPATHIQUE DÉCONNECTÉ

(Etude chez le « Chien sans moelle »)

Travail des Laboratoires de Physiologie (Professeur H. HERMANN)
et d'Histologie (Professeur R. NOËL) de la Faculté de Médecine de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 NOVEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PFISTER André

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé de Médecine Aéronautique et de Sérologie

Né le 12 Janvier 1930 à PASSAGE (Lot-et-Garonne)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long - LYON

1955



A MES PARENTS

Je leur dois tout ; qu'ils trouvent
ici un faible témoignage de ma reconnaissance pour tous leurs sacrifices.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE GEORGES

Capitaine d'Infanterie Coloniale disparu en Indochine

Sa droiture et son courage restent
vivants en mon cœur.

A MON FRÈRE ROBERT

Médecin-Capitaine des troupes coloniales

Il m'a fait envier la voie qu'il a
choisie. Je lui exprime ici toute mon
affection.

A MA FIANCEE

Avec toute ma tendresse.

AU DOCTEUR CLAUDE BECK

Pendant près de quinze années
d'études communes, il fut toujours un
compagnon gai et loyal. La vie qui va
nous séparer n'altérera pas notre
amitié.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Doyen Henri HERMANN

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur ..

Après nous avoir fait bénéficier de son enseignement clair et méthodique, il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire où nous avons passé trois années pleines d'intérêt. Il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse, puissions-nous ne pas le décevoir.

Qu'il veuille bien trouver ici une faible part de la gratitude que nous lui devons et notre respectueuse admiration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. NOEL
Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il a accueilli notre inexpérience avec toute son indulgence et beaucoup de bonté, n'épargnant ni son temps, ni ses occupations pour nous guider dans ce travail et pour le contrôler. Il a accepté d'être notre juge, nous lui exprimons notre reconnaissance et nos vifs remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé J.-F. CIER

Sans cesse, il s'est dépensé en notre faveur, nous aidant de ses conseils, nous encourageant par son dynamisme. Ce travail lui doit beaucoup. Qu'il trouve ici notre regret de le quitter et toute notre respectueuse affection.

Monsieur le Docteur L. DUMONT
Chargé des fonctions d'Agrégé

Son amabilité et sa gentillesse nous ont apporté maintes fois un grand réconfort. Il a donné à ce travail toute son expérience sur la détection histo-chimique de la cholinestérase. Qu'il veuille bien croire à notre profonde gratitude et à notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur R. SOHIER
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
Ancien Professeur Agrégé du Val de Grâce
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pendant l'année passée dans son service, nous avons pu admirer l'étendue de ses connaissances et sa rigueur scientifique. Nous le remercions profondément de toute la bienveillance qu'il nous a prodiguée.

A Monsieur le Professeur Agrégé F. BENAZET
Spécialiste des Hôpitaux Militaires

Nous avons pu apprécier en lui la finesse du clinicien, l'honnêteté du chercheur, la simplicité de l'homme. Nous le remercions pour l'exemple qu'il nous a donné, il est supérieur à n'importe quel enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. CHATONNET

A Monsieur le Docteur J. VIAL

A Monsieur le Docteur H. LEMARCHANDS

En les remerciant de toute la sympathie qu'ils nous ont témoignée.

A Monsieur le Médecin Général GIRAUD

*Professeur Agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction des Genettes
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A TOUS NOS MAITRES, CIVILS ET MILITAIRES

AU PERSONNEL DES LABORATOIRES
DE PHYSIOLOGIE ET D'HISTOLOGIE
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DU LABORATOIRE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

I. — INTRODUCTION

La technique de destruction médullaire mise au point et pratiquée sur le chien depuis une vingtaine d'années au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon par notre maître M. le Doyen Hermann et par ses collaborateurs, permet d'isoler du névraxe, d'une façon presque totale, le système nerveux végétatif orthosympathique et la périphérie. Or, aucune méthode de déconnexion aussi rationnelle, ni surtout aussi complète et étendue, n'a encore été utilisée à notre connaissance dans les recherches de dégénérescence au niveau des ganglions des chaînes sympathiques latéro-vertébrales thoracolumbaires ayant perdu toutes leurs afférences originaires de la moelle épinière. C'est là le travail qui nous fut confié par M. le Doyen Hermann, il y a un peu plus d'un an. Son but, purement morphologique, est l'étude descriptive de l'évolution des altérations causées par la destruction médullaire au niveau des chaînes sympathiques latéro-vertébrales.

TRAVAUX ANTERIEURS

De nombreux auteurs se sont déjà penchés sur cette question, depuis la description magistrale faite par Waller, en 1851, de la dégénérescence du nerf périphérique sectionné. Il montre comment « les axones dégèrent dans tout le segment distal du nerf séparé de son centre trophique et aussi dans une certaine proportion du segment central ou proximal voisin du point blessé ». Cette méthode a contribué grandement à l'étendue de nos connaissances

actuelles sur le Système Nerveux Sympathique, tant sur sa systématisation que sur son histologie fine.

Waller lui-même, dès 1851, remarque que l'arrachement des ganglions de la chaîne latéro-vertébrale amène la dégénérescence des fibres sympathiques dans les nerfs des membres et des viscères et il conclut que le centre trophique de ces fibres siège dans les ganglions arrachés. La même année, il note que la section du tronc sympathique cervical chez le chat, amène une dégénérescence de la partie supérieure de cette chaîne, et que trois jours après l'intervention, la stimulation du segment périphérique ne provoque plus de dilatation de la pupille. Budge arrive à des conclusions semblables chez le lapin, mais avec un délai de cinq jours (1855).

Schiff (1857), utilisant la section des racines rachidiennes antérieures, remarque des fibres en cours de dégénérescence qu'il peut suivre dans les rameaux communicants blancs et jusque dans la chaîne caténaire, alors que les rameaux gris restent normaux. Ainsi est mise en évidence l'existence d'un deuxième centre trophique, médullaire, dont l'axone gagne le ganglion par la racine antérieure et le rameau communicant blanc. Remak avait déjà reconnu depuis trois ans la présence de fibres myélinisées dans les rameaux blancs et de fibres amyéliniques dans les rameaux gris.

C'est à Langley que revient l'avantage de prouver, en 1889, par ses fameuses expériences de nicotinisation du ganglion cervical supérieur, l'existence des fibres pré et postganglionnaires. Ses recherches ne s'arrêtent pas là : en 1896, il étudie les fibres post-ganglionnaires des rameaux gris ; et avec Anderson, l'innervation sympathique et parasympathique des viscères pelviens. L'année suivante il vérifie après section la dégénérescence ascendante des fibres pré-ganglionnaires du tronc cervical, puis leur régénération ; il apporte à ses constatations des preuves fonctionnelles en notant les effets sur la pupille des excitations électriques portées sur le bout périphérique du nerf. En 1900 enfin, sectionnant les premiers rameaux communicants blancs thoraciques, il note la dégénéres-

cence des fibres afférentes aux ganglions correspondants. Les expériences de Langley sur le sympathique cervical sont actuellement des données bien classiques,, elles ont reçu de nombreuses confirmations (Tsukagushi (1916), De Castro (1930).

Par la suite, les morphologistes bénéficient de nouvelles méthodes plus appropriées à l'étude des fibres nerveuses (méthode de l'argent réduit de Golgi, reprise par Cajal), et se livrent à des recherches plus fines visant à explorer la structure intime des ganglions sympathiques, en particulier des synapses. De nombreux auteurs : Kölliker, Huber, Carpenter, Warfringe, Lenhossek, puis Sabussow, Grevin, De Castro, Hill, Sokolowa etc... décrivent diverses images péricellulaires qu'ils interprètent volontiers comme les portions terminales des fibres pré-ganglionnaires mais sans jamais en faire la preuve. Les méthodes de dégénérescence et de régénération associées à des vérifications physiologiques apportent une confirmation des hypothèses anciennes. Elles profitent grandement des études de Cajal sur les modifications des neurofibrilles au cours de la dégénérescence wallérienne (1907) et de celles de Nageotte sur les transformations des gaines myéliniques.

Après les descriptions du ganglion cervical supérieur et du tronc cervical par Ranson et Billingsley (1918), les études plus précises de Sternscheïn (1922) sur le même ganglion, montrent pour la première fois des altérations des cellules ganglionnaires après section des afférences et des efférences. Une étude semblable est reprise par Lawrentjew en 1925, mais les plus belles descriptions de dégénérescence du sympathique cervical après section des afférences sont dues à l'Ecole de Madrid, et en particulier à F. De Castro, qui en dresse en 1930 un tableau magistral continuant à se passionner pour ce problème jusqu'à ces dernières années. Expérimentant sur le chat et le chien, il s'attache à montrer le devenir des fibres pré et post-ganglionnaires et celui des structures intra-ganglionnaires après section, compression ou destruction du tronc cervical, des rameaux communicants thoraciques hauts et du splanchnique. Il nous apporte de très belles images de

l'évolution de la dégénérescence des fibres pré-ganglionnaires et de leurs portions terminales présynaptiques. De ces travaux qui furent menés de façon rigoureuse, il ressort :

- 1° Que les fibres afférentes et leur terminaison dégèrent très vite dans le ganglion, alors que les neurones post-ganglionnaires restent intacts.
- 2° Que cette dégénérescence se produit de façon rétrograde en débutant par les fibres les plus minces, dans les 48 heures qui suivent la section du tronc pré-ganglionnaire.
- 3° Qu'après 24 heures, on commence à voir des fibres fragmentées en granules plus ou moins gros soit sur leur trajet, soit à leur terminaison, et qu'après 70 heures, il ne persiste plus aucune fibre présynaptique intacte dans le ganglion.
- 4° Que la dégénérescence du tronc pré-ganglionnaire commence plus tard et qu'elle n'est totale qu'au bout de 7 jours. Il ne persiste plus alors que quelques grosses fibres fragmentées.

La dégénérescence se déroule donc en deux temps : ce sont d'abord les éléments les plus fins, intraganglionnaires, qui présentent les premières altérations, celles-ci sont déjà extrêmement avancées lorsque dégénère à son tour le tronc sympathique proprement dit.

De Castro montre d'autre part, qu'il existe une parfaite correspondance entre le processus dégénératif des fibres intraganglionnaires et la diminution de leur pouvoir de conduction d'un stimulus électrique.

De plus, en 1933, utilisant la méthode des greffes totales, semi-pédiculées et pédiculées pour le ganglion cervical supérieur, le même auteur étudie les altérations des cellules ganglionnaires privées de leurs afférences et de leurs efférences. Il démontre clairement que celles-ci ne réagissent pas comme les autres cellules nerveuses qui, mises dans de mêmes conditions, sont le siège de processus néo-formateurs (Paraphytes de Nageotte).

Des auteurs anglo-saxons reprennent, confirment et complètent ces travaux originaux ; nous ne citerons que deux d'entre eux :

Gibson (1940) couplant des techniques histologiques (coloration à l'argent) et physiologiques (oscillographe cathodique), montre que la transmission nerveuse au niveau du ganglion cervical supérieur cesse quand dégèrent les boutons terminaux des fibres préganglionnaires et réapparaît avec leur régénération.

Küntz (1941) ne retrouve aucune terminaison synaptique, ni aucun axone terminal dans des ganglions cervicaux supérieurs dégénérés.

Toutes ces observations histologiques de dégénérescence synaptique furent confirmées biologiquement et chimiquement par des dosages d'acétylcholine (Mac Intosh - 1938) ou de la cholinestérase (Brücke, Couteaux et Nachmansohn, Sawyer et Hollinshead), qui furent trouvés très diminués par rapport à la normale.

Bien qu'il ne s'agisse pas « stricto sensu » d'un ganglion, les études de l'évolution des dégénérescences au niveau du nerf splanchnique sectionné rentrent dans le cadre de cet exposé. On sait, en effet, que ce tronc nerveux renferme de multiples cellules typiquement ganglionnaires et qu'il est le lieu de nombreuses synapses entre neurones pré et post-ganglionnaires. Les études de Joseph (1948) ont porté sur la prolifération nucléaire au niveau du splanchnique de lapin en cours de dégénérescence. Après 21 jours, il trouve un accroissement du nombre de noyaux de 34 %, comprenant dans ce pourcentage les noyaux des cellules de Schwann, des macrophages et des cellules sanguines. Il remarque que cet accroissement est bien inférieur à celui que l'on trouve dans les nerfs somatiques dégénérés dont les fibres myéliniques sont plus grosses comme l'ont montré en 1946 Abercrombie et Johnson. Les phénomènes macrophagiques seraient donc en rapport avec le nombre et le calibre des fibres myéliniques du nerf.

Après ce bref historique, nous pouvons juger des progrès immenses apportés à la connaissance du système sympathique par les techniques de dégénérescence wallérienne, découvertes il y a une centaine d'années seulement. Morphologiquement d'abord, elles nous ont donné une description presque parfaite de l'organisation interne des ganglions sympathiques et de leur systématisation. Physiologiquement, elles ont aidé aux essais de compréhension du mécanisme de la transmission synaptique. En outre, ces études offrirent un grand intérêt aux neurologistes en leur montrant la rapidité de dégénérescence d'un système de fibres autonomes, et secondairement, leur pouvoir de régénération.

Mais, malgré tous leurs mérites, aucune des techniques de dégénérescence utilisées jusqu'à présent n'a encore permis une déconnexion totale de la chaîne sympathique thoraco-lombaire et sacrée. L'étude des dégénérescences n'a jamais été faite que par tronçons, les auteurs s'attachant uniquement au sympathique cervical, au splanchnique et parfois aux tout premiers ganglions thoraciques. Les chaînes sympathiques thoraciques et lombaires mériteraient pourtant des recherches comparables puisque les principaux centres médullaires de la vie végétative siègent entre C₈ et L₁. Mais s'il est permis d'envisager théoriquement la déconnexion complète des deux chaînes, il est en fait impossible de sectionner parfaitement tous les rameaux blancs ou toutes les racines antérieures sur un trajet aussi long ; l'intervention, si on la réalisait, serait trop choquante et amènerait un exitus rapide de l'animal. Les expériences de dégénérescence n'ont lieu d'être que lorsqu'une survie appréciable de plusieurs semaine peut être assurée.

A côté de cette limitation dans les moyens de déconnexion, nous pouvons encore reprocher aux travaux antérieurs de n'avoir trop souvent utilisé que des méthodes de coloration neurofibrillaire. En effet, peu de travaux ont étudié le chondriome et les inclusions des cellules ganglionnaires, la névroglie, le devenir des gaines de myéline au cours de la dégénérescence. Aucun travail récent n'a encore fait mention des variations de la cholinestérase,

si ce n'est du point de vue quantitatif : jamais, à notre connaissance, la méthode de détection histochimique de Koelle n'a encore été employée dans ce cas particulier.

Enfin, dans leurs expériences, les auteurs se sont beaucoup intéressés à la régénération des troncs sectionnés, question d'un gros intérêt en pathologie nerveuse, mais qui ne permet plus d'observer le phénomène de la dégénérescence à l'état pur. Les effets éloignés sont rarement recherchés après plus de 3 mois, délai certainement insuffisant pour voir l'adaptation des cellules ganglionnaires libérées de toute influence centrale.

INTERET DE L'UTILISATION DU « CHIEN SANS MOELLE »

Il manquait un travail de synthèse, s'appliquant à une grande partie du sympathique latéro-vertébral, utilisant des méthodes de coloration modernes et étudiant pendant des intervalles de temps de plus en plus longs, les effets de la dégénérescence. Notre utilisation de « chiens sans moelle » et l'application de méthodes assez récentes de coloration du Système Nerveux (Techniques de Bodian et de Koelle), nous ont semblé parer, dans une certaine mesure, à certaines des critiques qui pouvaient être adressées aux travaux antérieurs ; elles complètent leur valeur en généralisant à toute la chaîne latéro-vertébrale thoracolumbaire, ce qui avait été décrit pour le sympathique cervical seulement.

Les « chiens à moelle détruite » depuis la queue de cheval jusqu'aux premiers segments dorsaux, selon la technique mise au point par Hermann et ses collaborateurs, peuvent vivre très longtemps après l'intervention : notre dernier chien utilisé ne fut sacrifié qu'au bout de huit mois. La moelle est détruite en totalité et extirpée dans la plupart des cas hors du canal rachidien, ce qui enlève toute possibilité de régénération des fibres préganglionnaires. Nous avons aussi, dans chaque expérience, la certitude d'avoir détruit les centres sympathiques médullaires jusqu'en D₂ ou D₃ : chaque autopsie était en effet suivie d'une vérification de la destruction médullaire par ouver-

ture du canal rachidien de la base du crâne à la région mutilée, en comptant les racines rachidiennes persistantes. Si l'on excepte le ganglion stellaire et les tout premiers ganglions thoraciques, que nous ne prélevions d'ailleurs pas, tous les autres ganglions thoraciques et lombaires étaient déconnectés de façon certaine de leurs centres médullaires. Ces centres s'étendent de C₈ à L₁, où ils siègent, d'après les notions classiques (Figure 1) :

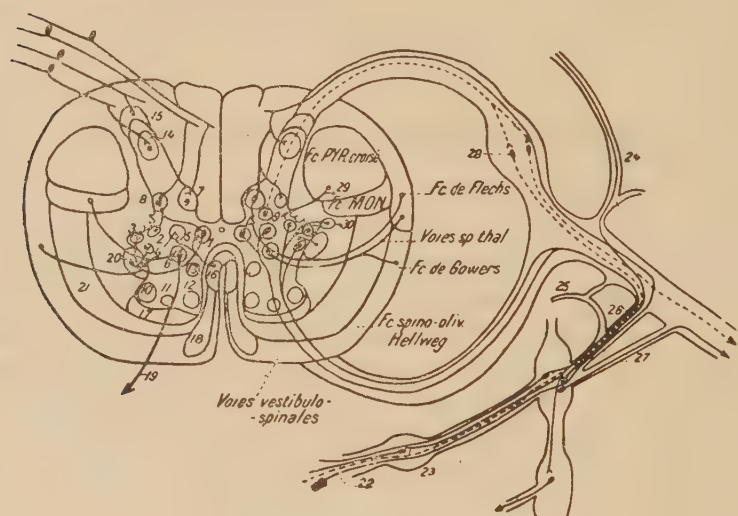


Fig. 1.

Fc. spino-oliv. de Hellweg, faisceau spino-olivaire et olivo-spinal de Hellweg ; Fc. de Flechs., faisceau spino-cérébelleux dorsal ou direct (homolatéral) de Flechsig ; Gowers, faisceau spino-cérébelleux ventral ou croisé de Gowers ; Fc. Mon., faisceau rubro-spinal de Monakow ; Fc. pyr. cr., faisceau pyramidal croisé ; 1, noyau intermedio-médial ou para-central ; 2, segment basal (réticulaire) du noyau intermedio-latéral ; 3, segment apical du noyau intermedio-latéral ; 4, segment ventral du même noyau ; 5, noyau intermédiaire intercalaire ; 6, noyau des cellules moyennes ; 7, noyau de Clarke ; 8, noyau de Bechterew ; 9, noyau intermedio-postérieur ; 10, noyau moteur dorso-latéral ; 11, noyau moteur ventro-latéral ; 12, noyau moteur ventro-médial ; 13, noyau moteur dorso-médial ; 14, noyau de la tête de la corne postérieure ; 15, substance gélatineuse de Rolando ; 16, bandelette longitudinale postérieure ; 17, faisceau tecto-spinal ; 18, faisceau pyramidal direct ; 19, voie extra-pyramidale (conception de Ken-Kuré) ; 20, faisceau longitudinal végétatif formé de fibres du noyau intermedio-médial ; 21, faisceau spino-thalamique ; 22, fibre viscéro-sensitive ; 23, ganglion pré-viscéral ; 24, rameau postérieur du nerf mixte ; 25, rameau ménin-gé ; 26, rameau communicant blanc ; 27, rameau com. gris ; 28, cellule végétative parasympathique (conception de Ken-Kuré) ; 29, fibres des voies végétatives latérales ; 30, noyau intermédiaire intra-tractal (aberrant).

(D'après Roussy (G.) et Mosinger (M.). Traité de neuro-endocrinologie. Masson, Paris - 1946).

- dans la Pars Intermedia (Tractus intermedio-latéralis, dont le rôle est végétativo-effecteur) ;
- dans la commissure grise (Noyau intermedio-médial de Bok ou noyau paracentral qui a des fonctions associativo-effectrices) ;
- à la base de la corne postérieure, noyau intermedio-dorsal qui est pour Ken Kuré le centre para-sympathique médullaire.
- dans la corne antérieure, noyau intermedio-ventral : centre extra-pyramidal pour Ken Kuré.
- Il existe également des formations associativo-végétatives : colonne de Clarke, substance gélatineuse de Rolando, sans oublier quelques cellules cordonales de la colonne postérieure.

Tous ces centres végétatifs sont détruits, mais il n'en est pas obligatoirement de même des ganglions rachidiens, qui, protégés dans leur sac dure-mérien, peuvent très bien persister après extirpation de la moelle. L'examen histologique des fibres viscéro-sensitives empruntant les voies sympathiques donnera une indication précise sur ce fait. Il en serait peut-être de même des fibres post-ganglionnaires para-sympathiques de Ken Kuré, qui auraient leur centre trophique dans le ganglion rachidien (cellules multipolaires de Disse). L'existence de ce second neurone est supposée, puisque les vaso-dilatateurs des membres ne dégénèrent pas après destruction de la moelle (Goltz et Ewald, Hermann, Morin et Cier). Sans entrer dans la discussion des données morphologiques ou physiologiques apportées sur l'origine des fibres vaso-dilatatrices des racines postérieures (voir thèse Cier, Lyon 1938), rappelons que Morat et Bonne, puis Ken Kuré, ont appuyé leur conception par l'étude des dégénérescences dans la partie médullaire des racines postérieures sectionnées avant le ganglion spinal. Ils ont décrit jusqu'à 40 % de fibres radiculaires intactes, dont l'origine serait médullaire, mais ces observations ne furent jamais confirmées. Cela a conduit Bayliss à l'hypothèse d'une conduction antidromique dans les fibres émanant des racines rachidiennes postérieures.

Quoi qu'il en soit, et avec la réserve que nous formulons pour les fibres des voies sympathiques ayant leur centre trophique dans les ganglions rachidiens, nous pouvons dès maintenant dresser la liste des dégénérescences qu'il sera possible d'observer, si la systématisation classique ne comporte aucune faille.

1. — Au niveau des rameaux communicants blancs, on peut prévoir la disparition des fibres préganglionnaires myéliniques originaires des centres sympathiques spinaux. Seront également dégénérés, une partie des grosses fibres myéliniques viscéro-sensitives qui empruntent les voies sympathiques à contre-courant pour venir rejoindre leur péricaryone situé dans le ganglion spinal et les fibres parasymphathiques post-ganglionnaires de Ken Kuré, si tant est qu'elles existent et que les ganglions rachidiens aient été plus ou moins lésés lors de la destruction médullaire.

2. — Au niveau du cordon interganglionnaire, les dégénérescences seront sans doute beaucoup moins importantes. Seront en effet intactes toutes les fibres post-ganglionnaires amyéliniques provenant des étages supérieurs et inférieurs ou s'y rendant, ainsi que les fibres pré-ganglionnaires myélinisées et cholinergiques pouvant provenir des rameaux blancs des segments C₈, C₉, D₁ non détruits ou des protoneurones sympathiques cervicaux.

3. — Au niveau des ganglions sympathiques enfin, sera observée la dégénérescence des terminaisons pré-synaptiques ganglionnaires et il sera possible d'apprécier les effets éloignés de la suppression des afférences centrales sur les cellules ganglionnaires.

Ainsi apparaît la rigueur et l'intérêt apportés par les techniques de destruction médullaire dans l'étude des dégénérescences du Sympathique. Aucune des méthodes employées jusqu'à présent n'avaient encore permis d'envisager cette question de façon aussi étendue. L'exposé de ce travail comprendra :

1. — Un aperçu des techniques utilisées ;
 2. — L'analyse des résultats obtenus sur chacun de nos
« chiens sans moëlle » sacrifiés à des intervalles de
temps de plus en plus éloignés ;
 3. — Une vue d'ensemble des phénomènes observés et
leur discussion.
-

II. — TECHNIQUE

Les techniques utilisées dans notre travail peuvent se répartir sous deux rubriques, que nous allons étudier maintenant pour la commodité de l'exposé ultérieur de nos résultats :

- 1° Tout d'abord, la partie opératoire : technique de la destruction médullaire, surveillance des « chiens sans moelle », leur sacrifice.
- 2° Et dans un deuxième temps : les techniques histologiques que nous avons employées.

I. — LA TECHNIQUE DE LA DESTRUCTION MEDULLAIRE.

Elle ne nous retiendra que peu de temps, car elle fut décrite en détail dans la thèse de R. Morvan (Lyon 1936 - page 64) et dans les publications du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon, entre les années 1933 et 1936.

Le but étant la conservation des animaux, il est nécessaire de choisir des chiens assez jeunes, en bon état général et d'intervenir aseptiquement. Le chien à jeun, anesthésié au préalable par une injection intra-veineuse de chloralose à 8‰ (8 cgr/kg), est rasé sur toute sa région dorso-lombaire, puis transporté en salle aseptique sur une table d'opération munie d'un dispositif de chauffage. L'aseptie des opérateurs et du matériel chirurgical doit être rigoureuse.

Le canal rachidien de l'animal est mis à nu au niveau des vertèbres D₁₁ et L₁, dont on a arraché les apophyses

épineuses. La moelle est sectionnée à ce niveau, puis on pratique aussitôt et en un seul temps la destruction de toute la moelle lombo-sacrée, avec une curette à bords coupants montée sur une longue tige d'acier flexible, introduite à l'intérieur du sac dure-mérien. Après une attente de 15 minutes, on réalise une destruction ascendante de la moelle thoracique en quatre temps successifs séparés par 10 à 15 minutes. On s'arrête aux émergences du 2^e ou 3^e segment dorsal pour éviter les accidents respiratoires graves.

L'intervention est terminée par la mise en place de deux mèches, l'une dans le segment antérieur, l'autre dans le segment postérieur du rachis, et par la suture des plans musculo-aponévrotique et cutané.

L'animal reçoit alors 100 à 300 cc de sérum glucosé isotonique tiédi, et il est transporté dans une couveuse aérée et chauffée (27 à 30°) où il restera tant qu'il n'aura pas retrouvé son équilibre thermique. Les suites opératoires sont en général simples ; l'animal s'alimente de lui-même assez rapidement. Les selles sont émises à peu près normalement, mais la vessie devra être évacuée matin et soir par des pressions exercées sur l'hypogastre. Les opérés doivent être l'objet d'une attention constante : on note matin et soir leur température rectale, le volume et la qualité des urines émises, l'appétit manifesté. En fait, cette surveillance doit être surtout vigilante durant les quinze jours qui suivent la destruction médullaire ; passé cette date, l'animal retrouve un équilibre qui lui permettra de vivre longtemps, mais au prix de soins persistants (expression vésicale manuelle, soins de propreté, lutte contre la formation d'eschares, etc.).

Sacrifice des animaux et prélèvement des pièces.

Tous les animaux utilisés dans nos recherches furent sacrifiés de la même manière, par injection intra-veineuse de cyanure de potassium et dans chaque cas l'exitus fut très rapide. Nous avons choisi ce poison, en raison de ses qualités classiques de bloquer toute activité enzymatique

et d'éviter ainsi l'évolution de modifications dues à la poursuite « post-mortem » de processus métaboliques cellulaires.

Le but de ce travail étant de suivre l'évolution de la dégénérescence de la chaîne sympathique latéro-vertébrale, nos « chiens sans moelle » furent sacrifiés à des intervalles de temps de plus en plus éloignés de l'intervention destructrice : 8 et 44 heures, 5, 12, 21, 28, 129, 139, 217, et 242 jours après avoir été opérés. Il était ainsi possible de contrôler les effets précoces et tardifs des dégénérescences apportées par la destruction médullaire.

L'autopsie était pratiquée immédiatement après la mort. Les chaînes sympathiques latéro-vertébrales étaient disséquées soigneusement en conservant aux ganglions de petits fragments de leurs afférences et de leurs efférences. Les prélèvements intéressaient tous les ganglions situés entre le stellaire et le premier lombaire. Nous rejetions le plus souvent le stellaire et les deux premiers ganglions thoraciques qui ne présentaient pas absolument toutes les garanties de dégénérescence exigées par notre travail, puisque la moelle épinière n'était détruite que jusqu'à D₂ ou D₃. Les pièces de choix étaient constituées par les ganglions lombaires et thoraciques bas. L'autopsie se terminait par une vérification de la hauteur de la destruction médullaire, qui le plus souvent montait jusqu'à D₂ et quelquefois jusqu'à D₃ seulement. Deux fois il nous est arrivé de prélever des ganglions rachidiens en zone détruite (chiens « Bébé Noir » et « Blanchette »).

Plusieurs chiens normaux utilisés au laboratoire à des fins diverses, nous permirent de faire des préparations témoins pour chacune de nos techniques.

II. — TECHNIQUES HISTOLOGIQUES.

A) Fixation.

La fixation des pièces prélevées était commencée 15 à 20 minutes après la mort de l'animal. Suivant les exigences de nos colorations, plusieurs fixateurs étaient employés :

Bouin-Hollande pour l'histologie topographique.

Formol neutre salé à 10 % pour l'étude de la myéline et la détection histochimique de la cholinestérase.

Fixateur n° 2 de Bodian pour l'étude des neurofibrilles.

Formol 5 cc

Acide acétique crist. 5 cc

Alcool à 80° 90°

Bichromate formol pour l'étude du chondriome par la méthode de Regaud.

Formol neutre 1 partie

Bichromate de potassium 3.5 %. 3 parties

(préparé ex-temporément).

Enfin, pour cinq de nos expériences, une partie de chaîne sympathique dégénérée fut mise dans *une solution de Ringer éserinée à 1/10.000* préparée extemporément, puis conservée à la glacière en vue d'un dosage biologique de l'acétylcholine à l'aide du muscle dorsal de la sangsue, selon la méthode de Bruno Minz (1).

B) Technique de coloration.

1. — HISTOLOGIE TOPOGRAPHIQUE.

Sur les pièces fixées au Bouin 2 ou 3 jours et incluses à la paraffine, des colorations banales à l'hématéine éosine et des trichromes de Masson ou à l'hémalun-phloxynesafran furent employées.

(1) Nous remercions le docteur DESSERTINE, qui s'est chargé si aimablement de ce travail.

2. — COLORATION DES GAINES DE MYÉLINE.

Les ganglions fixés deux jours au maximum dans le formol neutre salé à 10 % sont coupés à la congélation le plus finement possible (5 microns environ). Deux techniques de coloration nous ont donné de bons résultats :

- la technique au Noir Cérol ;
- la technique à l'acide périodique-réactif de Schiff.

a) *Coloration au Noir Cérol :*

Cette méthode est très simple et rapide : elle s'opère de la même manière que la coloration des lipides par le Rouge Soudan III.

Le réactif est préparé (1) en saturant à ébullition 100 cc d'alcool éthylique à 50 % avec 100 mg de Noir Cérol. On filtre à chaud.

La coloration des coupes est parfaite en 10 à 15 minutes. Le montage est réalisé avec de la colle à la glycérine gélatinée phéniquée chauffée à 40° au bain-marie.

Le Noir Cérol colore en vert olive les gaines de myéline et en vert très foncé les produits de dégénérescence de la myéline ainsi que les graisses indifférenciées des tissus adipeux péri-ganglionnaires (2).

A la place du Noir Cérol, nous avons également utilisé des formules diverses, dont le pouvoir de coloration est plus rapide quoique moins intense. Leur gros avantage est d'éviter la formation de dépôts. Ainsi la formule proposée par Wunderly et Pezold, qui l'utilisent pour la coloration des lipides sur papier en électrophorèse :

Dissoudre : Bleu Ciba 20 mg.
Noir Soudan.... 20 mg.

dans 100 cc d'alcool éthylique à 50 % chauffé à 40°.
Ajouter, en agitant, 40 cc de soude à 2 %. Filtrer à

(1) Nous remercions le docteur CHARVILLAT qui nous a fourni ce colorant qu'il utilise en électrophorèse.

(2) Il faudra toujours prendre garde, dans cette technique, aux artefacts causés par les dépôts du colorant. On pourra les éviter dans une certaine mesure :

- en filtrant le colorant avant chaque emploi ;
- en nettoyant soigneusement à l'alcool absolu le récipient qui va servir à la coloration ;
- en recouvrant bien le verre de montre pendant la coloration.

chaud. Ce colorant ne se conserve guère plus de deux semaines.

Ou la formule inédite proposée par Charvillat, toujours dans le même but de coloration des lipides sur papier :

Dissoudre au bain-marie à 40° :

Bleu Ciba BLZ	20 mg.
Noir Cérol	20 mg.
Alcool Absolu	100 cc.

Ajouter goutte à goutte, et en agitant, 40 cc de phénol à 2,5 % chauffé à 40°. Filtrer à chaud.

On a la possibilité de terminer cette technique par une coloration de fond. Nous avons rapidement abandonné l'hémalun acide dont la coloration est très éphémère avec le montage à la glycérine gélatinée et phéniquée. L'hématoxyline de Harris donne des résultats bien meilleurs.

Il est nécessaire de filtrer ce colorant avant chaque usage. Les coupes colorées au Noir Cérol, lavées, y sont projetées 15 à 20 secondes puis lavées et bleuies.

b) *Coloration à l'acide périodique-réactif de Schiff :*

Cette méthode est fondée sur la réaction plasmale de Feulgen, qui consiste à révéler les aldéhydes par de la fuchsine décolorée avec un excès d'acide sulfureux. Verne (1928-1929) avait remarqué que le réactif de Schiff, colorait la myéline sans que les préparations n'aient subi de traitements destinés à démasquer les aldéhydes. Guyon qui a bien étudié la dégénérescence wallérienne à l'aide de cette technique, montra que les aldéhydes supposées révélées par le réactif de Schiff disparaissent avant que la myéline ne soit elle-même résorbée. L'utilisation actuelle d'une oxydation préalable à l'acide périodique permet une étude plus prolongée de la dégénérescence de la myéline.

La méthode, que nous avons utilisée, est calquée sur celle de Mac Manus, mais sur pièces fixées un ou deux jours au formol neutre salé à 10 %, coupées à la congélation et lavées énergiquement pour éliminer toute trace de formol. (cause d'erreur de la coloration).

Les diverses opérations sont les suivantes :

1. — Oxydation des coupes dans une solution d'acide périodique à 0,5 % ou dans :

Périodate de Potassium	1 gr.
Acide Nitrique à 70 %	1 cc.
Eau distillée q. s. p.	100 cc.

Durée 5 minutes.

Lavage à l'eau distillée.

2. — Coloration dans un bain de réactif de Schiff préparé ainsi : (1)

- Préparation à l'ébullition d'une solution saturée de fuchsine basique (2) dans l'eau :
- Laisser refroidir et reposer 24 à 48 heures.
- Filtration lente sur filtre papier dur.
- Décoloration avec du bisulfite de soude liquide à 30 % que l'on verse très progressivement et en agitant jusqu'à l'obtention d'un liquide de teinte bière blonde (3).

Les coupes sont laissées dans le réactif environ 15 minutes.

3. — Elimination du réactif en excès par trois bains successifs de 10 minutes dans une solution sulfureuse préparée extemporanément avec :

Eau ordinaire	200cc.
Bisulfite de Na liquide	10 cc.
Acide chlorhydrique normal ..	10 cc.

4. — Les coupes sont lavées à l'eau très soigneusement, puis on procède à une coloration de fond à l'hématoxyline de Harris, comme précédemment.

5. — Montage à la glycérine gélatinée et phéniquée.

(1) Nous devons encore à notre ami le docteur CHARVILLAT la préparation de ce réactif. Nous l'en remercions vivement.

(2) Produit utilisé : Fuchsine Diamant.

(3) L'emploi de bisulfite liquide du commerce dispense de l'utilisation d'acide chlorhydrique.

Cette méthode colore de façon intense les gaines de myéline, les ovoïdes et les boules de dégénérescence. Elle a en plus, l'intérêt de mettre en évidence des granulations Schiff-positives dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires.

3. — *Coloration des neurofibrilles par la méthode de Bodian.*

Cette méthode à l'albuminate d'argent n'est réalisable que sous certaines conditions : elle exige des pièces fixées très précocement après la mort, et le choix d'un bon fixateur. D'après l'auteur, celui-ci dépend de l'organe à étudier ; la formule n° 2 que nous avons utilisée (voir page 28), est celle qui donne les résultats les meilleurs et les plus constants, mais nous avons aussi obtenu quelques bonnes préparations avec des pièces fixées au Bouin ou au formol salé.

Les ganglions fixés 10 à 15 jours dans l'alcool formol-acétique sont inclus à la paraffine et coupés le plus finement possible (2 ou 3 microns), puis traités suivant la technique classique de Bodian.

a) Les pièces déparaffinées et lavées sont mises pendant 24 à 48 heures à l'étuve à 37° dans un bain contenant une solution à 1 % d'albuminate d'argent (1), dans lequel on a immergé 4 à 6 gr. de cuivre métallique (2). Cette solution brunâtre au départ devient souvent vert sale : elle ne peut être utilisée qu'une fois. Quand le sel d'argent a vieilli, il peut être nécessaire de réaliser une surimprégnation avec une nouvelle solution.

b) Après lavage à l'eau distillée : réduction pendant 10 minutes dans une solution préparée extemporanément avec :

Hydroquinone	1 gr.
Sulfite de Sodium	5 gr.
Eau distillée	100 cc.

(1) Produit utilisé : Protéinate d'Argent Rocques.

(2) Le choix du cuivre semble avoir un rôle important dans la réussite de la coloration : le fil torsadé d'antenne de T.S.F. nous a toujours donné de bons résultats.

c) On lave à trois reprises dans de l'eau distillée, puis les lames sont placées jusqu'à blanchiment total, dans une solution à 1 % de chlorure d'or additionnée de III gouttes d'acide acétique pour 100.

d) Lavage à l'eau distillée et nouvelle réduction dans de l'acide oxalique à 1 ou 2 % jusqu'à ce que l'on obtienne une teinte bleuâtre ou rougeâtre. Ce temps peut durer jusqu'à 10 minutes.

e) Lavage à l'eau distillée et fixation pendant 10 minutes dans une solution d'hyposulfite de sodium à 5 %.

f) Lavage, déshydratation, éclaircissement, montage au baume de Canada.

Avec cette coloration, les neurofibrilles apparaissent colorées en noir intense (1), le collagène est verdâtre et peu coloré. Les noyaux des cellules ganglionnaires, des cellules satellites et du conjonctif voient leur chromatine très fortement imprégnée par l'argent. Cette coloration permet enfin de déceler des granulations argentophiles dans le cytoplasme des cellules nerveuses.

Les préparations colorées par la méthode de Bodian peuvent être surchargées par d'autres colorants : éosine, phloxine-safran, ponceau-fuchsine et bleu de toluidine, Giemsa.

4. — *Détection histochimique de la cholinestérase spécifique par la méthode de Koelle.*

Les colorations de cholinestérase utilisées dans cette étude sont du type de celles que Koelle et Friedenwald ont publiées en 1949 et elles bénéficient, avec quelques modifications, des améliorations apportées par Koelle en 1951 (2).

Le principe de cette méthode est l'hydrolyse des thio-analogues de l'acétylcholine sur coupes de tissus non fixés. La thiocholine libérée se combine à du glycollate de cuivre pour donner un mercaptide insoluble que l'on transforme ensuite en sulfure de cuivre.

(1) Par des études au microscope électronique, Weber et ses collaborateurs ont remarqué que les granules d'argent se disposaient entre les proto-fibrilles, dont les groupements forment les neurofibrilles classiques.

(2) Nous adressons toute notre gratitude au docteur L. DUMONT qui s'est chargé si aimablement de ce travail.

L'étude histochimique de la cholinestérase s'est heurtée dès ses débuts à deux difficultés :

- 1° Il existe deux types de cholinestérases : l'acétylcholinestérase spécifique des éléments nerveux cholinergiques (1), et les cholinestérases non spécifiques que l'on peut trouver dans de nombreux tissus.
- 2° Il existe souvent des artéfacts de diffusion sur coupes minces.

Koelle a répondu à ces obstacles en enrichissant sa technique de quelques modifications :

1. — Il sépare les deux cholinestérases en utilisant deux substrats différents :

- l'acétylthiocholine pour la cholinestérase spécifique;
- la butyrylthiocholine pour la cholinestérase non spécifique.

2. — Il ajoute à sa méthode l'emploi d'une solution de diisopropylfluorophosphate (DFP), substance qui inhibe la cholinestérase non spécifique à un taux où elle n'agit que très peu sur la cholinestérase spécifique.

3. — Il introduit une forte concentration en sulfate de soude (24 %) dans les milieux d'incubation ce qui provoque la précipitation « in situ » de l'enzyme et diminue les phénomènes de diffusion. Dans le même but, les milieux d'incubation sont tamponnés à pH 6.

De nombreux auteurs, et en particulier L. Dumont à Lyon, utilisent une méthode semblable, mais au lieu d'employer du matériel frais, ils réalisent une courte fixation préalable qui ne modifie pas de façon importante la teneur en cholinestérase des tissus et qui a l'avantage de permettre de plus belles préparations. Cette technique, en bref, est la suivante :

- 1° Fixation pendant 2 à 6 heures dans du formol neutre salé à 10 %.

(1) En fait, l'acétyl cholinestérase peut se trouver dans d'autres tissus (thyroïde, globules rouges, etc...). On ne peut donc pas dire qu'elle soit véritablement spécifique des tissus nerveux cholinergiques.

2° Coupe à la congélation : les fragments sont recueillis dans une solution de sulfate de soude à 24 %.

3° Mise dans un milieu d'incubation à l'étuve à 37° après passage ou non dans un bain de DFP (10^{-7} M). Deux milieux sont utilisés suivant les cas, l'un possède comme substrat de l'acétylthiocholine en vue de la détection de la cholinestérase spécifique ; l'autre contient de la butyrylthiocholine. L'un et l'autre sont très riches en sulfate de soude.

Durée : 20 à 60 minutes.

4. — Passage des coupes dans une solution de sulfure d'ammonium.

5. — Coloration de fond à l'hématoxyline de Harris.

6. — Montage à la glycérine gélatinée, phéniquée.

Toutes les zones contenant de la cholinestérase apparaissent colorées en brun foncé.

5. — *Coloration du chondriome.*

Nous avons utilisé dans ce but la méthode de Regaud, qui est trop classique pour que nous devions la décrire ici.

III. — RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION

L'exposé des résultats des expériences de ce travail comporte les compte-rendus histopathologiques de l'examen des ganglions sympathiques thoraco-lombaires prélevés sur des « chiens sans moëlle » sacrifiés à des dates de plus en plus éloignées de leur destruction médullaire.

Pour alléger ce chapitre, nous avons volontairement condensé en un seul rapport les résultats des examens effectués sur plusieurs animaux lorsque ceux-ci avaient été sacrifiés dans les mêmes délais : chacun d'entre eux présentant des lésions comparables.

Nous donnons avant chaque compte-rendu, les caractéristiques de l'animal utilisé dans l'expérience et un bref aperçu des suites opératoires, du sacrifice, et de la hauteur de la destruction médullaire vérifiée à l'autopsie.

I. — CHIEN SACRIFIE 8 HEURES APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques de l'animal utilisé.

TAMINA, chien femelle, adulte, 13 kg.

Opération septique le 29 septembre 1955 à 11 heures.

L'animal est resté toute la journée sous chloralose et a subi diverses injections d'agents pharmacodynamiques (adrénaline, atropine).

Sacrifice à 19 heures : contrairement à tous les chiens qui vont suivre, celui-ci fut sacrifié par injection intra-veineuse de 50 cc. de fixateur de Bodian (n° 2), et nous n'avons pratiqué que des colorations neurofibrillaires sur les pièces prélevées.

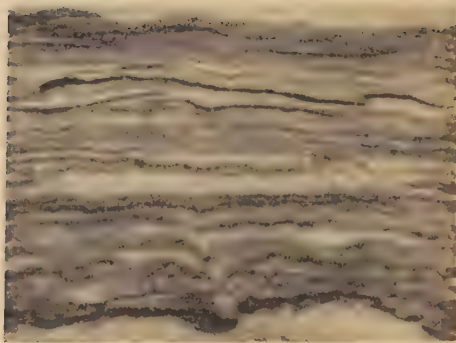
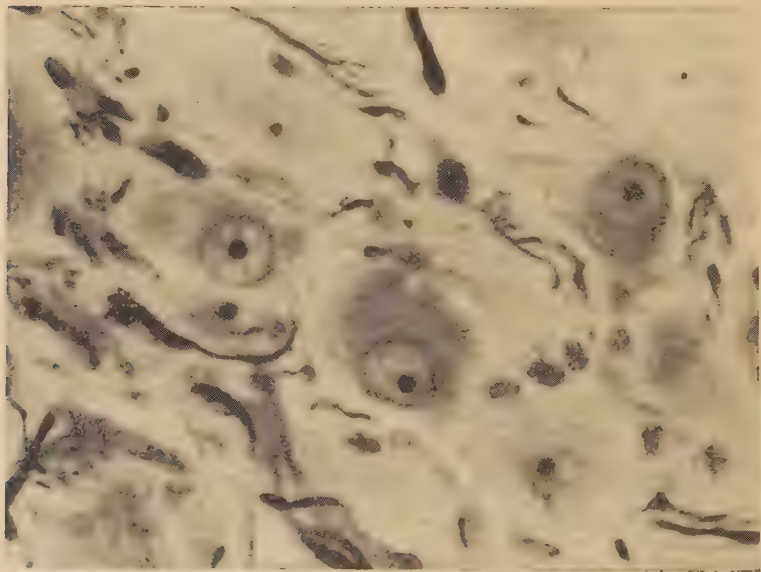


Fig. 2.

TAMINA. *Fragment de rameau communicant blanc, montrant à côté de neurites normaux, l'existence d'éléments déjà dilatés et d'aspect moniliforme (Bodian, microphot., gross. 200).*



Fif. 3.

TAMINA. — *Groupe de cellules ganglionnaires d'aspect normal : noyau vésiculeux et clair avec un petit nucléole très argentophile, cytoplasme grisâtre, réseau neurofibrillaire très fin invisible sur la photographie. Espaces synaptiques peuplés de nombreux axones préganglionnaires dont les segments pré-terminaux présentent de nettes altérations de début : entre les deux cellules du centre, on remarque une de ces terminaisons présentant un aspect moniliforme. Au-dessus de la cellule plus foncée du centre : boutons terminaux hypertrophiques très argyrophiles (Bodian, microphoto, gross. 900).*

B. — **Compte-rendu histo-pathologique.**

La méthode de Bodian utilisée sur des ganglions thoraciques bas et lombaires ne nous a montré que peu d'altérations à ce stade très précoce.

I. — Au niveau du tronc interganglionnaire et du rameau communicant blanc (fig. 2).

La plupart des neurites sont normaux, même vus à un très fort grossissement, cependant quelques-uns de ces éléments, assez gros et peut-être viscéro-sensitifs, apparaissent déjà dilatés de façon discontinue. Leur neuroplasma, avide d'argent, contient toujours ses neurofibrilles longitudinales mais celles-ci sont hypertrophiques et isolées les unes des autres par l'œdème. Cet aspect est le même sur plusieurs ganglions et il n'y a pas de doute sur ce début de dégénérescence si rapide. Il est peu probable que les injections subies par l'animal dans la journée soient responsables de ces altérations, mais il n'en n'est peut-être pas de même pour celles des arborisations terminales des fibres préganglionnaires à l'intérieur du ganglion.

II. — A l'intérieur du ganglion (fig. 3).

Les cellules ganglionnaires, multipolaires, ont une apparence normale. Leur cytoplasme apparaît grisâtre et renferme un réseau très fin et inextricable de neurofibrilles. Leur noyau vésiculeux et clair contient un nucléole petit, excentrique, bien coloré. Quelques cellules en périphérie apparaissent plus foncées et de forme plus irrégulière, mais leur noyau est normal. Les dendrites sont bien colorés ; on distingue au fort grossissement, leurs fines neurofibrilles longitudinales.

Autour des cellules, se pressent de nombreux noyaux névrogliques, quelques noyaux conjonctifs et des fibres nerveuses de toutes dimensions. Les fines terminaisons des fibres préganglionnaires sont très nombreuses, soit péri et sous-capulaires, soit plus souvent péri-dendritiques. On peut déjà noter quelques altérations discrètes à leur niveau : petites hypertrophies discontinues et surtout apparition, par place, d'une discrète fragmentation granuleuse. Les formations terminales sont souvent un peu augmentées de volume et très colorées.

En résumé : 8 heures après la destruction médullaire, on note déjà de discrètes altérations des terminaisons présynaptiques des fibres préganglionnaires. Dans le rameau blanc, seuls les axones viscéro-sensitifs présentent des phénomènes de dégénérescence au début.

II. — CHIEN SACRIFIÉ 44 HEURES APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques de l'animal utilisé.

TERMINO, chien mâle, jeune, 8 kg 500.

Opération aseptique, le 25 septembre 1955, à 15 heures.

Suites opératoires très bonnes.

Sacrifié le 27 septembre, à 11 heures (injection intra-veineuse de cyanure de potassium).

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

B. — Compte rendu histo-pathologique.

Avec les colorations ordinaires, les ganglions sympathiques thoraco-lombaires examinés ont un aspect normal, mais il n'en est déjà plus de même avec les colorations spéciales.

1. — Etude de la myéline.

On note déjà quelques altérations au niveau des gaines de myéline des fibres nerveuses du ganglion, du rameau blanc et du tronc interganglionnaire. Rappelons que les fibres myélinisées trouvées dans les voies sympathiques ne peuvent être classiquement que préganglionnaires, viscéro-sensitives et peut-être parasympathiques spinales.

L'aspect des gaines est caractéristique : leur trajet est rendu sinueux par la rétraction longitudinale et on note à leur intérieur la présence de granules Schiff-positifs. On ne trouve pas de fragmentation et les phénomènes de macrophagie ne sont pas encore apparus.

Les cellules ganglionnaires ont un cytoplasme très riche en granulation Schiff-positives dans la plupart des cas.

2. — Coloration des neurofibrilles.

Les méthodes d'imprégnation argentique montrent également une dégénérescence bien avancée des fibres nerveuses afférentes au ganglion.

— Dans le rameau blanc (fig 4).

La plupart des fibres sont anormales, leur aspect devient varié avec des dilatations, des rétrécissements et parfois des formations pseudo-vacuolaires dessinées par des neurofibrilles ansiformes. Par endroit, existent de véritables pertes de substance par éclatement de la fibre. Quelques axones sont déjà scindés en fragments irréguliers. Les grosses fibres viscéro-sensitives apparaissent divisées en grosses massues rebondies très foncées, dont les neurofibrilles deviennent granuleu-

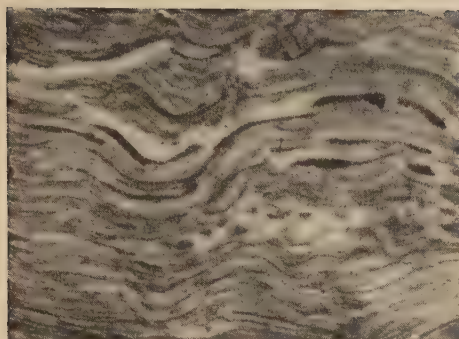


Fig. 4.

TERMINO. — *Rameau communicant blanc*, 44 heures après destruction médullaire. Existence, surtout dans la partie supérieure, de gros axones sans doute viscéro-sensitifs, dilatés et déjà grossièrement fragmentés. Quelques axones de calibre moyen sont à l'état moniliforme. A la partie inférieure, d'assez nombreux éléments ont un calibre régulier et normal (Bodian, microphoto, gross. 200).

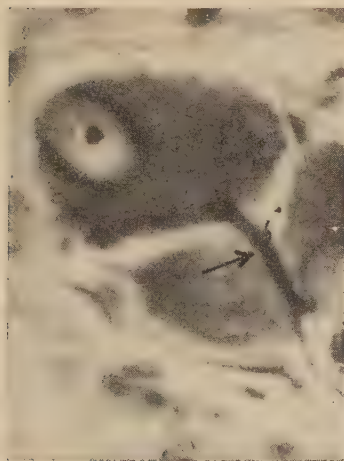


Fig. 5.

TERMINO. — *Grosse cellule foncée à la périphérie d'un ganglion*. Le réseau neurofibrillaire hypertrophié a perdu sa netteté et forme des grumeaux d'apparence trouble. Le noyau est excentrique et altéré (ce fait est rare à ce stade précoce). On distingue un dendrite très coloré, de structure dense que chevauche une terminaison présynaptique fragmentée. (Bodian, microphoto légère, retouch. gross. 900).

Fig. 6.

TERMINO. — *Groupe de cellules à forte activité acétylcholinestérasi-que*, situé à la périphérie d'un ganglion. L'enzyme est très concentré dans le cytoplasme cellulaire, alors que les noyaux sont indemmes. Les espaces synaptiques, les cellules de la partie interne du ganglion (à gauche) et les fibres du tronc interganglionnaire (à droite) n'en comportent plus aucune trace (Méth. Kœlle et Hémattox. Harris, microphoto, gross. 200).

ses avant de disparaître. A côté de ces images de dégénérescence, il existe encore des cylindraxes d'apparence normale dans le rameau blanc et surtout dans le tronc interganglionnaire : il s'agit sans doute de fibres post-ganglionnaires ou d'association et, peut-être, également de quelques fibres pré-ganglionnaires retardataires (déjà décrites par Cajal).

— Au niveau du ganglion.

Les terminaisons des fibres préganglionnaires présentent des altérations bien plus importantes : après être passées par un état variqueux ou moniliforme, ces fines arborisations se fragmentent en grains de plus en plus fins dont le cheminement marque encore l'organisation normale des synapses. Les boutons terminaux, assez rares, sont isolés et parfois hypertrophiques. Les terminaisons synaptiques normales sont rares.

3. — *Etat des cellules ganglionnaires.*

Quelques cellules ganglionnaires présentent des signes de souffrance dont les plus précoces sont constitués par la disparition du réticulum neurofibrillaire et par l'augmentation des granulations argentophiles intra-cytoplasmiques. Elles apparaissent très pâles en majorité, mais leur noyau et leur silhouette ont encore un aspect normal.

De rares cellules, surtout en périphérie, apparaissent plus foncées et leur réticulum semble hypertrophique. Leur forme et leur noyau ne montrent cependant aucun signe de dégénérescence.

4. — *Etude de la cholinestérase.*

Les fibres préganglionnaires en voie de dégénérescence ne contiennent plus d'acétylcholinestérase : une vérification de cette observation a été faite en associant une coloration au Noir Cérol à certaines pièces colorées par la méthode de Koelle. De rares fibres non dégénérées totalement contiennent encore des traces de cet enzyme.

Dans le ganglion, les espaces synaptiques sont plus faiblement colorés que normalement. Quelques amas de cellules nerveuses ganglionnaires à forte activité enzymatique ne paraissent pas touchés par la destruction des afférences pré-ganglionnaires (Fig 6).

5. — *L'étude du chondriome.*

Elle n'a pas pu être effectuée dans cette expérience.

En résumé :

A la 44^e heure, la dégénérescence des fibres préganglionnaires est déjà très marquée, plus avancée au niveau des

synapses qu'au niveau du rameau blanc et du cordon interganglionnaire. Les fibres viscéro-sensitives apparaissent déjà très fragmentées. Certaines cellules ganglionnaires présentent des signes d'altération.

III. — CHIEN SACRIFIÉ 5 JOURS APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques de l'animal utilisé.

DESIRE, chien mâle, jeune, 17 kg.

Opération aseptique le 22 janvier 1955, à 16 heures.

Suites opératoires normales, à part un épisode infectieux, survenu le 25 janvier au soir, traité par 2 injections de 500.000 U. I. de Pénicilline.

Sacrifié le 27 janvier 1955, à 10 heures.

Destruction jusqu'à D2.

B. — Examen histopathologique.

1. — Aspect général.

Les ganglions situés en zone dégénérée ne présentent, macroscopiquement, aucune lésion bien nette. Microscopiquement et avec les colorations usuelles, on ne trouve aucun changement dans leur structure. Il n'en est pas de même avec les colorations spéciales des neurofibrilles et de la myéline.

2. — Coloration de la myéline.

Les gaines myéliniques des fibres intéressées par la destruction médullaire sont déjà, pour la plupart, à un stade avancé de dégénérescence, bien qu'elles paraissent normales à un faible grossissement. Parmi celles-ci, on trouve de grosses gaines à paroi épaisse, vraisemblablement viscéro-motrices, ce qui tendrait à montrer que la destruction médullaire a aussi plus ou moins touché les ganglions rachidiens.

Tous les stades de dégénérescence peuvent être observés et leur étude est surtout facile sur les grosses fibres qui paraissent un peu en retard sur leurs voisines préganglionnaires. D'abord, étirement des gaines au niveau des étranglements de Ranvier et des incisures de Schmidt Lantermann, puis fragmentation et finalement formation des classiques ovoïdes. Les gaines dégénérées plus vite apparaissent sous la forme de boules de myéline disposées en chapelet, leurs dimensions allant de la fine granulation de $0,5 \mu$ à la boule de 5 à 6μ (Fig. n° 7).

Les phénomènes macrophagiques sont peu importants : on note quelques divisions de noyaux schwanniens, une discrète

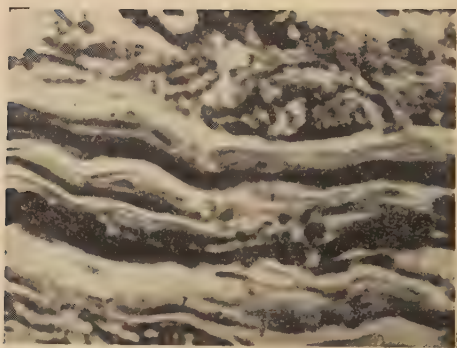


Fig. 7

DESIRE. — *Gaines de myéline en voie de dégénérescence dans un ganglion thoracique. Au-dessus, gaine étirée en voie de fragmentation. Au-dessous, chapelet de boules pleines, caractéristiques de la dégénérescence wallérienne (Noir Cérol, microphoto, gross. 600).*

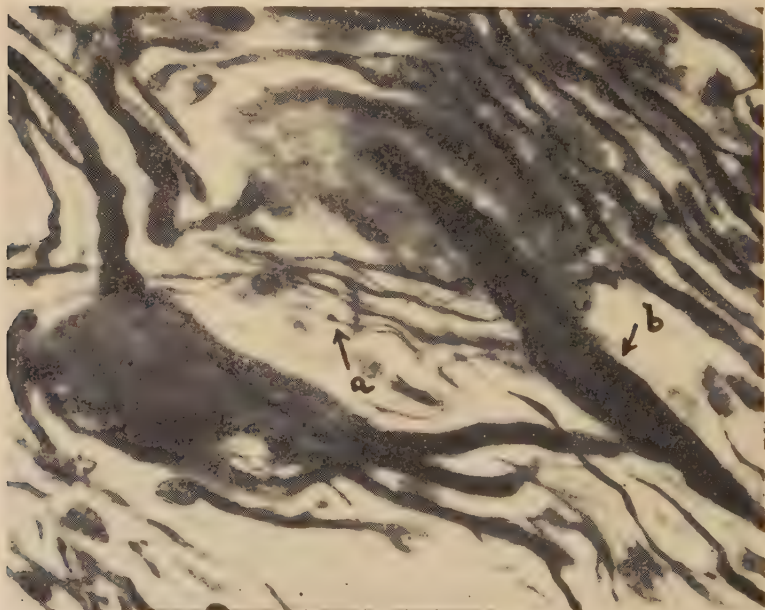


Fig. 8.

DESIRE. — *Grosse cellule foncée située à la périphérie d'un ganglion. Le cytoplasme est argentophile, mais on distingue nettement à son intérieur la condensation et l'hypertrophie du réseau neuro-fibrillaire. Les dendrites sont volumineux et contiennent des neurofibrilles longitudinales très dilatées qui leur donnent cet aspect dense sur la photographie. Le dendrite supérieur gauche ressemble à un « endfuss » mais sa division nous fait écarter cette hypothèse, son allure tortueuse marque son état de souffrance.*

a) Bouton terminal normal vraisemblablement en contact avec un élément névroglique.

b) grosse massue de dégénérescence dilatée, d'aspect homogène et très colorée par l'argent colloïdal. Les axones situés au-dessus sont moniliformes.

(Bodian, microphoto gross. 900).

prolifération de cellules conjonctives allongées le long des gaines, et parfois à l'intérieur de celles-ci ou entre les ovoïdes, apparaissent les classiques corps granuleux avec leur noyau, petit, sombre, irrégulier, perdu au milieu de grosses vacuoles graisseuses.

3. — *Coloration des Neurofibrilles.*

Les neurites préganglionnaires du tronc interganglionnaire sont également à un stade avancé de dégénérescence. Les axones encore ininterrompus ont, pour la plupart, un calibre augmenté du double ou du triple par l'œdème, leur fragmentation ne va pas tarder à se faire, car ils présentent des rétrécissements et des dilatactions successives : ceci est bien net pour les grosses fibres viscéro-sensitives qui sont devenues énormes, se boursoufflent, s'éclaircissent, et dont les bords paraissent déchiquetés.

D'autres axones, et ce sont les plus nombreux, en sont aux stades variqueux ou de fragmentation : les filaments dilatés par place et rétrécis plus loin donnent naissance à des formations tortueuses qui, bientôt, se scindent en segments de plus en plus ténus.

Par endroit, des neurites complètement dégénérés n'apparaissent plus que sous la forme de petits granules argentafines disposés en grappe ou en chapelet dans des sortes de vacuoles comme l'ont vu Cajal, De Castro, Lawrentjew et Bethe. D'autres granulations faiblement colorées à l'argent semblent être logées dans les cellules de Schwann et les rares macrophages de la région, mais nous ne pouvons en avoir la certitude avec notre coloration.

Dans le rameau blanc, la très grande majorité des axones est en voie de destruction, à l'exception de quelques-uns, assez fins et d'aspect normal, qui appartiennent peut-être à ces fibres post-ganglionnaires récurrentes déjà décrites par Langley (1896) puis par Ranson et Billingsley (1918) au niveau du ganglion cervical supérieur.

Les arborisations terminales des fibres préganglionnaires à l'intérieur du ganglion sont également très altérées et ont disparu pour la plupart. On ne distingue plus que de rares segments terminaux présentant des dilatactions discontinues (Fig. 10, a) terminées par des boules hypertrophiques (Fig. 8, a). On devine plutôt qu'on ne voit quelques terminaisons sinusoïdes au niveau des prolongements dendritiques. Il persiste encore vraisemblablement quelques terminaisons normales qui peuvent provenir de centres situés plus haut que la

zone médullaire détruite, à moins qu'il ne s'agisse de fibres d'association.

4. — *Etude de la cholinestérase.*

L'étude du contingent des fibres préganglionnaires et des synapses est complétée par des colorations de cholinestérase spécifique. La méthode de Koelle montre une très nette diminution de cet enzyme au niveau du tronc interganglionnaire et dans les espaces synaptiques du ganglion où il ne persiste qu'à l'état de trace. Par contre, le cytoplasme d'assez nombreuses cellules ganglionnaires en est imprégné fortement. Rappelons que dans le ganglion sympathique normal, la plupart des cellules nerveuses ne contient que très peu de cholinestérase spécifique ; les quelques cellules possédant une grosse activité enzymatique se localisent volontiers aux extrémités caudales et à la périphérie des ganglions, or, cet aspect reste le même après section des afférences. Existerait-il des cellules ganglionnaires cholinergiques ? De toute façon, la disparition de l'acétylcholinestérase des espaces intercellulaires apporte une preuve de plus à la réalité de la destruction des terminaisons présynaptiques cholinergiques.

5. — *Etat des cellules nerveuses du ganglion.*

L'étude des péricaryones ganglionnaires nous révèle déjà d'importantes altérations. Le déséquilibre dynamogène provoqué par la déconnexion du névraxe se manifeste d'abord par des lésions cytoplasmiques, et nous pouvons distinguer dans nos préparations deux types évolutifs différents : des cellules pâles et des cellules foncées (Fig. 9).

Les cellules pâles sont les plus nombreuses (environ 90 % du nombre total). Leurs noyaux et leur forme sont encore sensiblement normaux, mais leur cytoplasme est devenu très clair et homogène, le réseau neurofibrillaire a disparu et a fait place à des granulations argentophiles, d'abondance, de volume et de silhouette variables (Fig. 10 c). Les prolongements dendritiques sont peu colorés et invisibles très rapidement. Avec des colorations à l'hémalun-éosine, ces cellules apparaissent très claires avec un cytoplasme éosinophile couronné par de volumineux grumeaux tigroïdes (figure d'excrétion nucléaire de chromatine pour M^{me} Dimitrowa).

Les cellules foncées ont avec les colorations ordinaires un cytoplasme d'aspect trouble et basichromatophile avec de très gros corps de Nissl dispersés. Elles sont très fortement colorables par l'argent colloïdal, et possèdent des dendrites longs et robustes de contour irrégulier (Fig. 8). Le réticulum neurofibrillaire est très prononcé, délimitant des mailles plus ou moins lâches. D'autres cellules encore plus dégénérées, voient

ce réseau devenir granuleux et diffus alors qu'apparaissent de volumineuses vacuoles (Fig. 10, d). On note déjà quelques altérations de la forme des noyaux. Enfin, la coloration à l'acide périodique-réactif de Schiff révèle à leur niveau des granulations pourpres, plus nombreuses que normalement.

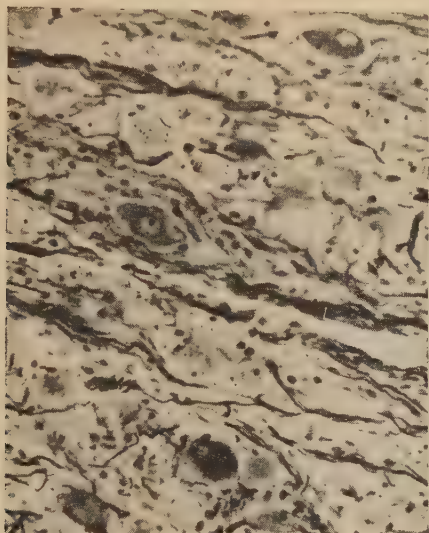


Fig. 9.

DESIRE. — Image d'un ganglion lombaire montrant la proportion de cellules pâles et foncées. On distingue nettement les granulations argyrophiles des cellules pâles. Les axones sont souvent à l'état molini-forme. Il n'y a pas encore de multiplication anormale des noyaux des cellules interstitielles (Bodian, microphoto gross. 250).

6. — Etude du chondriome.

Le chondriome des cellules ganglionnaires apparaît très diminué par rapport à la normale. Les éléments typiques de son activité ont disparu : les fines mitochondries et les rares chondriocontes font place à de grosses granulations sidérophiles de volume et de forme variables. Ces formations sont surtout localisées en amas dans les espaces périphériques de la cellule au niveau des anciennes synapses (cf. : fig 21) : elles apportent, par leurs lésions, une preuve de plus de la déconnexion du ganglion.

En résumé :

Au 5^e jour, les synapses sont détruites : nous en avons des preuves directes par la morphologie et indirectes par les

lésions du chondriome et par la disparition de l'acétylcholinestérase des espaces synaptiques. Les cylindraxes préganglionnaires sont à des stades variés de dégénérescence, accompagnés par leur gaine de myéline. Toutes les cellules nerveuses ganglionnaires présentent des signes de souffrance qui, à

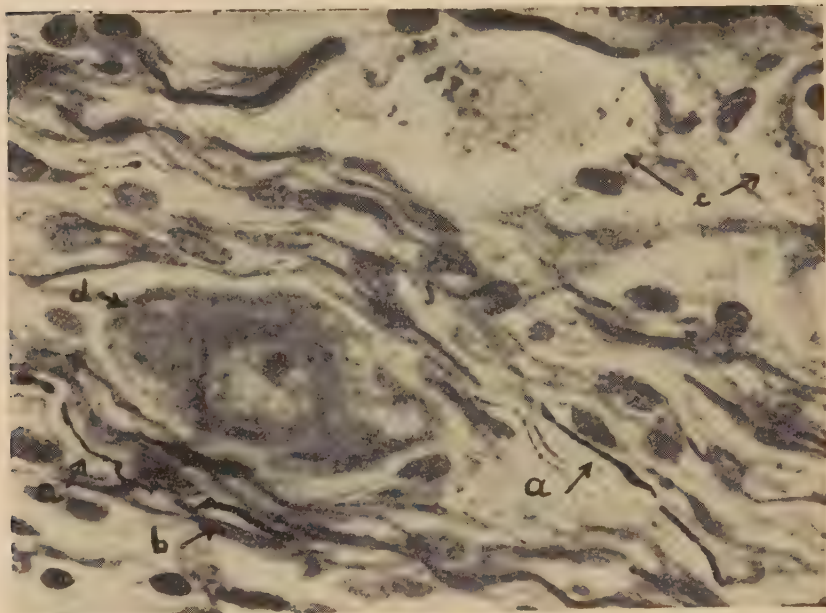


Fig. 10.

Agrandissement de la partie centrale de la figure 9.

a) Neurites préganglionnaires fragmentés et présentant des dilatations discontinues.

b) Fragment d'axone finement divisé en granulations plus ou moins fines.

c) Cellules à dégénérescence pâle ayant perdu leur réseau de neurofibrilles et faiblement argentophiles. Granulations argentophiles de forme et de taille variable dans leur cytoplasme.

d) Grosse cellule présentant une tuméfaction du réticule neurofibrillaire et subissant une importante vacuolisation cytoplasmique. Le noyau est altéré dans sa forme et sa structure, son nucléole est hypertrophique. Au-dessus et à gauche de cette cellule : bouton hypertrophique avec son segment terminal en dégénérescence granuleuse (Bodian, microphoto lég. retouc., gross. 900).

ce stade, sont surtout marqués par des modifications cytoplasmiques.

IV. — CHIENS SACRIFIÉS 12 JOURS APRES L'INTERVENTION.

A. — Caractéristiques des animaux utilisés.

1° GANGLIO I, chien mâle, adulte, 11 kg. 200.

Opération aseptique le 13 novembre 1954.

Suites opératoires bonnes.

Sacrifié le 25 novembre 1954.

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

2° EXPRESS, chien mâle, adulte, 10 kg.

Opération aseptique le 5 février 1955.

Suites opératoires bonnes d'abord, puis apparition de diarrhée.

Exitus le 17 février 1955. Autopsie immédiate.

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

B. — Compte-rendu histo-pathologique.

Les pièces prélevées ne présentent, macroscopiquement, aucune modification dans leur couleur et leur consistance.

1. — Aspect général.

L'aspect histologique avec les colorations ordinaires montre quelques altérations : augmentation de l'atmosphère conjonctive intercellulaire du ganglion, prolifération très nette des noyaux schwanniens et névrogliques, apparition de macrophages en nombre restreint. Même avec ces moyens très simples, on peut nettement distinguer l'aspect des fibres nerveuses dégénérées. Nous avons pu observer l'arrivée d'un faisceau de grosses fibres viscéro-sensitives dans le ganglion : leur cylindraxe dilaté et fragmenté est logé dans des espaces clairs assez vastes, de fins tractus colorés par le Ponceau-Fuchsin le reliant à la gaine de Henlé qui forme, autour, un tube collagène rigide ; des noyaux schwanniens souvent très allongés s'intercalent entre les fragments de cylindraxes ou dans les espaces clairs. Par ailleurs, l'aspect hyperbasophile de nombreuses cellules est frappant. Les techniques spéciales vont nous rendre plus évidents les gros remaniements subis par les ganglions à ce stade de dégénérescence.

2. — Etude de la myéline.

Avec un faible grossissement, nos préparations colorées par la méthode à l'acide périodique-réactif de Schiff, nous montrent une disparition importante des gaines de myéline, tant

dans le tronc interganglionnaire que dans le ganglion lui-même (Fig. 11).

Les fibres afférentes apparaissent morcelées en ovoïdes creux ou en chapelets de boules pleines très colorées (Fig. 12). Cet aspect est surtout retrouvé pour les fibres à gaine épaisse, vraisemblablement viscéro-sensitives. Les fibres plus fines sont représentées par des trainées discontinues de petites granulations lipidiques, que quelques éléments conjonctifs, mobiles apportent au voisinage des capillaires.

A côté de ces éléments très dégénérés, d'autres persistent avec une apparence presque normale. Ce sont encore de grosses gaines viscéro-sensitives qui apparaissent énormes, boudinées, mais non fragmentées. Leur paroi épaissie renferme des granulations fortement colorées par le réactif de Schiff ou par le Noir Cérol.

Les phénomènes de macrophagie sont très discrets : très peu de corps granuleux sont reconnaissables sur nos préparations. Nous ne pouvons que constater l'importante élimination de myéline réalisée, sans l'expliquer précisément.

3. — *Etude des Neurofibrilles.*

L'étude des neurofibrilles vient confirmer nos premières impressions : il ne persiste aucun neurite intact dans le rameau communicant blanc. La figure 13 nous montre l'arrivée de ce dernier dans le ganglion, son aspect est chaotique, anarchique avec, pêle-mêle, de courts fragments dilatés, déchiquetés et quelques granulations argentaffines disposées en files discontinues donnant encore, par endroit, une idée des neurites dont elles sont les vestiges.

Dans le ganglion, de nombreux axones post-ganglionnaires donnent encore un feutrage appréciable, mais les fibres afférentes n'existent plus qu'à l'état de fines granulations, déjà rares, à l'exception de quelques retardataires périphériques (surtout des fibres viscéro-sensitives) qui, à ce stade tardif, en sont encore à l'état œdématisé et variqueux. La figure 13 nous montre la pauvreté en neurites de la région où arrive le rameau blanc. Dans la figure 14, nous distinguons une zone très riche en noyaux schwanniens et conjonctif, mais presque vide de fibres normales ; nous y trouvons aussi les granulations caractéristiques de la destruction des neurofibrilles.

4. — *Etude de la cholinestérase.* ...

Il semble cependant persister quelques boutons terminaux autour de certaines cellules, cette constatation se confirme par la présence de cholinestérase dans la capsule névroglique de rares cellules ganglionnaires, ce qui tendrait à démontrer la

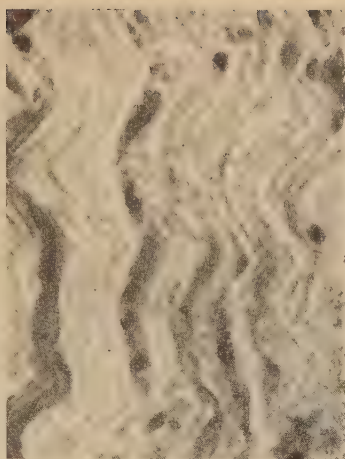
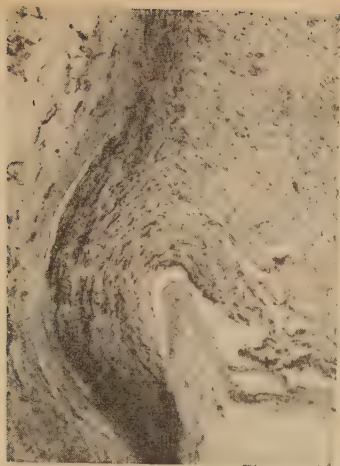


Fig. 11.

GANGLIO 1. — Arrivée du rameau communicant blanc dans le ganglion. Disparition importante des gaines de myéline qui ne persistent plus que sous une forme fragmentaire. Au niveau de la partie inférieure de la courbure située à la jonction du rameau blanc et du ganglion, on distingue une grosse gaine myélinique d'aspect massif qui a conservé une certaine continuité (au fort grossissement, nous avons pu remarquer ses parois épaissies et irrégulières) (R. Schiff, microphoto, gross. 65).

Fig. 12.

GANGLIO 1. — Agrandissement de la photographie précédente. A gauche, deux gaines myéliniques à paroi épaisse mais non fragmentées : une suite de dilatations et de rétrécissements leur donne un aspect boudiné. Au milieu, figures diverses de dégénérescence myélinique : chapelet de gros grains irréguliers et très colorés. A droite, il ne reste plus à l'intérieur des tubes conjonctivo-schwanniens que quelques boules de dégénérescence (R. Schiff, microphoto, gross. 450).

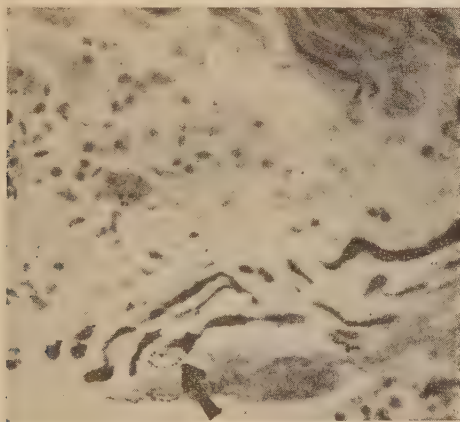


Fig. 13.

GANGLIO 1. — Arrivée du rameau blanc dans un ganglion thoracique bas. Aucun axone normal n'est visible à ce niveau : les gros fragments déchiquetés appartiennent sans doute à des fibres viscéro-sensitives, les alignements de fines granulations proviennent d'axones dégénérés. Les cellules ganglionnaires vues dans la partie supérieure gauche sont en majorité très pâles : leur cytoplasme contient assez souvent d'assez nombreuses granulations argentophiles (Bodian microphoto, gross. 350).

présence en faible quantité de fibres afférentes cholinergiques provenant de la moelle au-dessus de D₂. Pourtant, nous n'avons pas pu trouver dans le tronc interganglionnaire une seule fibre colorable par la méthode de Koelle. Les cellules présentant une forte activité enzymatique sont beaucoup moins nombreuses qu'au 5^e jour, elles siègent de préférence à la périphérie du ganglion.

5. — *Etat des cellules ganglionnaires.*

L'étude des cellules nerveuses ganglionnaires est pleine d'intérêt à ce stade : leur souffrance apparaît nettement, et aucune d'entre elles n'a une apparence normale.

Leur silhouette se modifie, s'aplatit, s'échancre. Leur cytoplasme apparaît souvent trouble et très basophile avec de gros corps de Nissl ; à la périphérie existe souvent un exoplasme hyalin. Les altérations nucléaires sont très caractéristiques : les noyaux deviennent excentriques faisant quelquefois hernie hors de la cellule. Leurs bords deviennent irréguliers, dentelés, stellaires. Ils contiennent un ou plusieurs nucléoles dont l'un est toujours hypertrophique.

Nous avons pu observer dans une de nos préparations un cas d'expulsion nucléolaire intra-cytoplasmique, malheureusement, il ne nous a pas été possible d'en réaliser une photographie correcte.

La coloration de Bodian nous a permis d'individualiser les divers types de ces cellules en voie de dégénérescence :

1° Des cellules pâles à granulations argentaffines (environ 70 %).

2° Des cellules foncées (20 %) dont le cytoplasme possède un réseau neurofibrillaire le plus souvent en fine dégénérescence granuleuse, et des prolongements variqueux quelquefois démesurément longs. Leur noyau, à nucléole très gros, est très irrégulier, homogène et souvent très foncé.

3° Des cellules à réticulum hypertrophique en petit nombre : en général grosses cellules dont le réticule est constitué de gros cordons argentophiles enchevêtrés en un réseau épais et inextricable (Fig. 15). Leurs prolongements dendritiques, très avides d'argent colloïdal, dessinent des tentacules monstrueux. Dans certains cas apparaissent des vacuoles claires qui refoulent le réticulum.

4° Des cellules nécrosées à cytoplasme finement granuleux contenant une ou plusieurs grosses vacuoles. Le noyau a perdu tous ses amas chromatiniens, il n'en subsiste qu'une cavité à bords flous et tourmentés. Les prolongements sont courts, trappus, peu colorés.

6. — *Etude du chondriome.*

Comme au 5^e jour, celui-ci apparaît très diminué ; les éléments qui persistent sont groupés en petits amas périphériques aux cellules ganglionnaires. Leur volume est plus gros

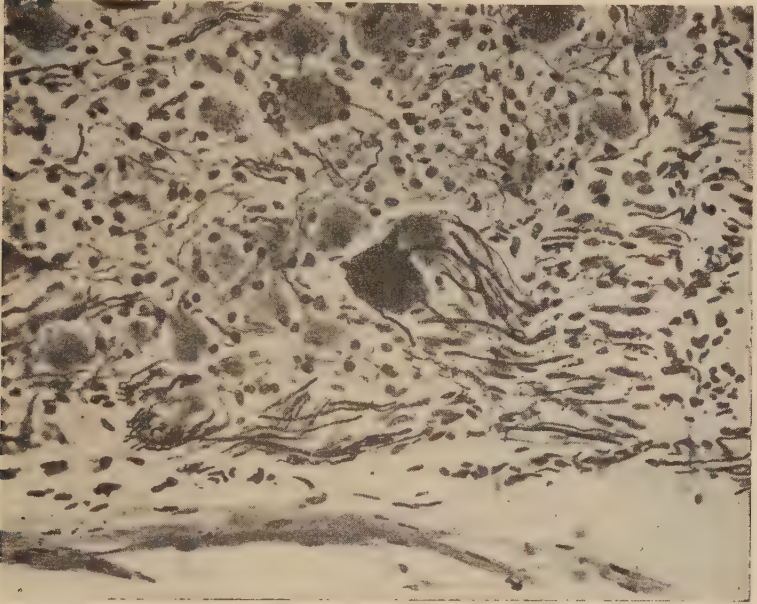


FIG. 14.

GANGLIO I. — *Vue d'ensemble d'un ganglion lombaire 12 jours après destruction médullaire.* Prolifération nucléaire des éléments satellites. Dégénérescence des cellules ganglionnaires qui sont surtout foncées dans cette partie périphérique : cytoplasme finement granuleux et noyau excentrique, dentelé, souvent foncé. Quelques cellules plus pâles comportent de nombreuses et volumineuses granulations argentophiles, leur noyau semble moins atéré. Au centre, énorme cellule foncée à réticule neurofibrillaire hypertrophique.

La partie droite de la photographie représente une partie de l'éventail de dispersion des fibres préganglionnaires : celles-ci ont disparu, leurs axones ne sont plus représentés que par de petites trainées granuleuses perdues au milieu de l'abondante multiplication des noyaux des cellules satellites névrogliques et des éléments conjonctifs. (Bodian, microphot. gross., 350).

que normalement, leur forme irrégulière. De nombreuses cellules ne contiennent plus une seule mitochondrie.

En résumé :

Au 12^e jour, les éléments afférents préganglionnaires sont détruits totalement ou persistent sous la forme de fines gra-

nulations argentophiles. Les gros axones viscéro-sensitifs fragmentés et leur gaine de myéline restent, pour la plupart, sous la forme qu'ils avaient déjà au 5^e jour. Un facteur nouveau, la macrophagie, est apparu ; il se caractérise par une abondante prolifération de noyaux névrogliaux et une appa-

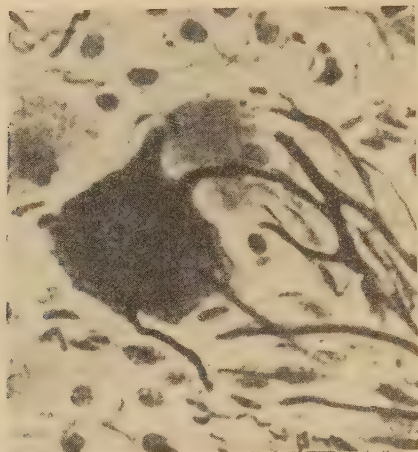


FIG. 15.

GANGLIO I. — *Agrandissement de la figure précédente, grosse cellule foncée à réticulum neurofibrillaire très hypertrophié et très argentophile. Dendrites foncés, irrégulièrement calibrés (l'espace clair les séparant du péricaryone pourrait faire penser qu'il s'agit de « endfüssen », mais c'est une image trompeuse qui ne se vérifie pas à l'examen microscopique de la préparation). Le noyau est dentelé, entouré d'une couronne dense de chromatine.*

Au-dessus et à gauche, cellule d'aspect nécrotique avec vacuolisation cytoplasmique, noyau stellaire et foncé faisant hernie hors du péricaryone, nucléole hypertrophique.

À droite, buisson dendritique très altéré au niveau duquel on ne trouve que de rares formations pouvant provenir de fibres afférentes ; ces dernières sont d'ailleurs fragmentées et granuleuses. Quelques grains de dégénérescence sont visibles au pourtour des noyaux névrogliaux Bodian, microphoto, gross., 600).

rition plus discrète de cellules conjonctives mobiles ou de corps granuleux. Les altérations des cellules nerveuses ganglionnaires sont très importantes aussi bien nucléaires que cytoplasmiques.

V. — CHIENS SACRIFIÉS 21 JOURS APRÈS DESTRUCTION MÉDULLAIRE.

A. — Caractéristiques des animaux utilisés.

1° CURETTO, chien mâle, jeune, 15 kg. 600.

Opération aseptique le 2 mai 1955.

Suites opératoires normales.

Sacrifié le 23 mai 1955.

Destruction médullaire jusqu'à D₃.

2° LARGO IV, chien mâle, adulte, 7 kg.

Opération aseptique le 6 juillet 1955.

Suites opératoires normales.

Sacrifié le 27 juillet 1955.

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

B. — Compte-rendu histo-pathologique.

1. — Aspect général.

On ne trouve macroscopiquement aucune lésion appréciable : la chaîne ganglionnaire et ses rameaux communicants apparaissent normaux. Microscopiquement, et avec les colorations ordinaires, on est frappé par l'envahissement conjonctif du tronc interganglionnaire et des rameaux blancs. Le nombre des noyaux allongés et clairs est très augmenté, comme au 12^e jour. De petites cellules à noyau foncé et irrégulier sont nettement visibles dans les gaines altérées et au voisinage des vaisseaux dilatés. Cette prolifération conjonctive se manifeste également dans le ganglion, elle est caractérisée à ce niveau par l'infiltration de fines fibrilles collagènes entre les cellules et les fibres ganglionnaires ; elle a pour origine la partie interne de la capsule périphérique.

Les altérations cellulaires sont très importantes.

2. — Etude de la myéline.

Les colorations spécifiques des graisses ne nous montrent que quelques gaines myéliniques d'apparence presque normale, situées dans le ganglion ou à sa périphérie : elles semblent avoir conservé leur continuité, mais apparaissent dilatées, tortueuses et leur paroi est piquetée de granulations très colorées par le réactif de Schiff ou par le Noir Cérol (fig. 17). Elles appartiennent sans doute à des fibres viscéro-sensitives. À côté de ces quelques vestiges de l'organisation ancienne, toutes les fibres nerveuses préganglionnaires ont subi la dégénérescence wallérienne. On ne trouve plus d'ovoïdes, mais

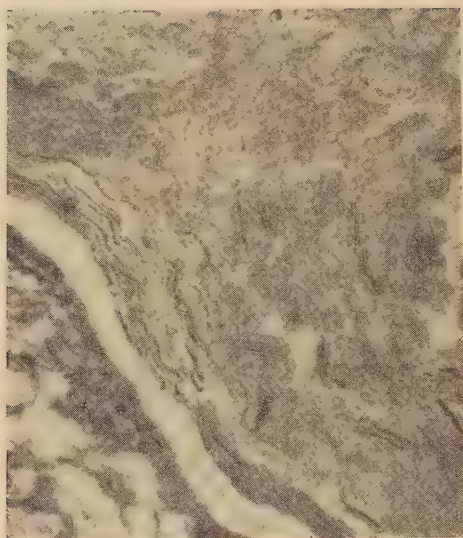


FIG. 16.

CURETTO. — *Arrivée du rameau blanc dans le ganglion.* Il ne reste plus que de rares fragments d'axones dégénérés ; ils sont logés dans des espaces clairs. La majeure partie du rameau blanc est constituée de tubes conjonctivo-schwanniens déshabités. Il persiste cependant quelques axones normaux, très fins, de calibre régulier et de trajet sinueux : il s'agit peut-être là de figures de régénération anarchique à partir de neurones post-ganglionnaires ? Le faisceau de la partie inférieure provient plutôt du ganglion rachidien (Bodian, microphot., gross. 250).

des granulations lipidiques plus ou moins importantes alignées dans leur enveloppe schwannienne et conjonctive. On remarque nettement la présence de grains ou de flaques lipidiques au voisinage de noyaux du syncytium de Schwann et surtout auprès des noyaux conjonctifs allongés et des petits noyaux foncés des cellules mobiles. Les produits de dégradation des gaines myéliniques se trouvent ainsi dispersés sur tout le territoire de la préparation, aussi nombreux dans le tronc interganglionnaire que dans le ganglion lui-même. Nous devons noter ici une grande quantité de granulations Schiff-positives dans la plupart des cellules ganglionnaires, au niveau de leur cytoplasme et de leurs prolongements.

3. — *Etude des neurofibrilles.*

La coloration de Bodian montre une disparition presque totale des fibres préganglionnaires dans le ganglion et ses afférences.



FIG. 17.

LARGO IV. — *Fragments de grosses gaines myéliniques persistant dans le tronc interganglionnaire.* Leur calibre est irrégulier et leur paroi, d'épaisseur variable, contient des granulations très colorées par le réactif de Schiff. A côté de ces formations, on ne trouve que quelques granulations ou flaques Schiff-positives, disposées en dehors des cordons de Büngner ; elle sont en voie de disparition. (Acide périodique, R. Schiff, microphot., gross. 425.)

FIG. 18.

LARGO IV. — *Terminaison en anneau d'un fin neurite de calibre régulier au niveau du tronc interganglionnaire.* Cette formation est dirigée vers la périphérie du ganglion et se fraie un passage entre deux cordons de Büngner. La masse sombre et allongée située à gauche de l'anneau est un noyau schwannien. (Bodian, microphot., gross. 2000).

Le rameau communicant blanc ne présente plus que quelques gros fragments cylindraxiles non résorbés, qui apparaissent libres dans de larges espaces clairs. Les granulations argentaffines provenant des fibres fines dégénérées sont très rares (Fig. 16).

Dans le ganglion, les cellules et leurs dendrites, très pâles en majorité, font bien ressortir les axones post-ganglionnaires dont le calibre est de diamètre moyen. Les espaces synaptiques semblent vides de terminaisons préganglionnaires, à de rares exceptions près, et, dans ce cas, il ne s'agit que de figures dégénératives (Fig. 16).

Au niveau du tronc interganglionnaire, à côté des figures de dégénérescence classique et des fibres efférentes, se trouvent de fins axones, régulièrement calibrés, au trajet souvent sinueux, quelquefois rétrograde qui proviennent de la division des fibres post-ganglionnaires. Ils accompagnent les fibres

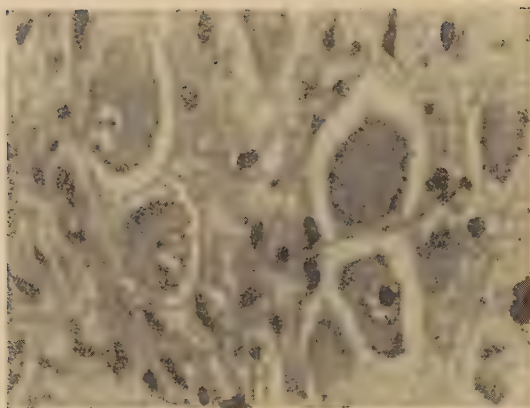


FIG. 19.

CURETTO. — *Péricaryones atrophés à la partie centrale d'un ganglion.* Aspect rétracté souligné par un espace clair sous-capsulaire. Cytoplasme avec de gros corps de Nissl périphériques et pour la cellule supérieure de droite un exoplasme hyalin. Les noyaux sont repoussés à la périphérie et leur structure est anormale. La cellule située à droite et en bas possède un noyau herniaire avec un nucléole très hypertrophié. Nombreux éléments interstitiels névrogliques et envahissement des espaces synaptiques par de fines fibrilles collagènes. (Trichr. Masson, microphot., gross. 450.)

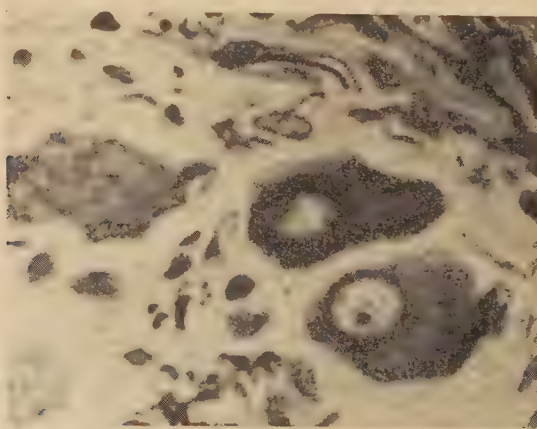


FIG. 20.

CURETTO. — *Cellules ganglionnaires dégénérées.* A droite et en bas, cellule foncée à cytoplasme argentophile et début de vacuolisation ; le noyau est excentrique mais presque normal ; il existe une image de terminaison présynaptique en-dessus et à droite. A droite et en haut, cellule d'aspect rétracté à cytoplasme très argentophile et à noyau très altéré. A gauche, cadavre de cellule nécrosée. (Bodian, microphot., gross. 900.)

dont ils sont originaires où se frayent un passage au travers des éléments normaux ou anormaux du tronc. Nous avons pu observer quelques images de terminaisons de ces collatérales qui prennent des formes de boule ou d'anneau (Fig. 18) très comparables aux images de cône d'accroissement. S'agirait-il là de figures de régénération ?

4. — *Etude de la cholinestérase.*

La coloration de Koelle nous permet de constater une forte diminution de la cholinestérase qui ne persiste qu'au niveau de certains groupes cellulaires périphériques. Elle se localise soit dans le cytoplasme, soit dans la capsule névroglique des cellules ganglionnaires.

Nous avons associé cette technique à une coloration au Noir Cérol sur un deuxième ganglion thoracique, et nous en avons retiré une observation intéressante. La destruction médullaire ne remontant que jusqu'à D₃, ce ganglion devait être à la limite de la zone de dégénérescence. Nous avons pu constater, effectivement, qu'il existait à son niveau un certain nombre de fibres à gaine myélinique normale, entourées d'une atmosphère riche en cholinestérase, alors que d'autres fibres, dont la myéline était morcelée en boules, ne présentaient plus aucune trace de cet enzyme. Nous obtenons ici le même résultat que pour le chien TERMINO, sacrifié 44 heures après destruction, mais il s'agissait là d'un ganglion en zone très dégénérée.

Il a de plus été fait un dosage biologique de l'acétylcholine sur la chaîne thoraco-lombaire gauche de LARGO IV, il s'est révélé strictement négatif.

5. — *Etude des modifications cellulaires.*

Les différents aspects des cellules ganglionnaires sont comparables à ceux des chiens sacrifiés au 12^e jour. Avec les colorations trichromiques nous remarquons un petit nombre de cellules foncées, à noyau très altéré et à cytoplasme trouble contenant de gros corps tigroïdes d'allure feutrée.

Les autres cellules sont pâles, leur cytoplasme est clair, acidophile et contient de rares granulations sidérophiles. Les corps de Nissl, volumineux, forment un croissant dans la partie opposée au noyau. Ce dernier de forme tourmentée reste clair et comporte au moins un très gros nucléole. Dans un certain nombre de cellules le nucléole a disparu ou s'est éparpillé en fines granulations (Fig. 19).

Avec la coloration de Bodian, nous retrouvons cette majorité de cellules pâles. Leur cytoplasme a perdu toute différenciation neurofibrillaire, il apparaît grisâtre et finement

granuleux ; ce phénomène s'est étendu aux dendrites qui sont de moins en moins visibles. Les granulations argentaffines semblent moins nombreuses qu'au 12^e jour.

On trouve également quelques cellules pâles ou foncées présentant une vacuolisation cytoplasmique et d'énormes altérations nucléaires (Fig. 20).

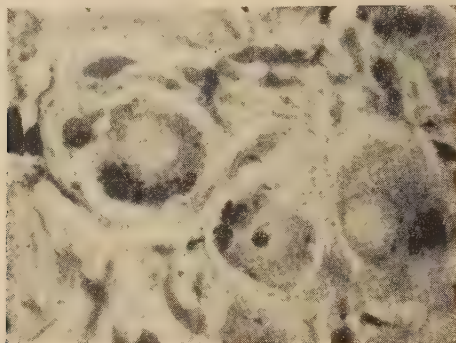


FIG. 21.

LARGO IV. — *Chondriome* constitué de gros éléments granulaires fortement sidérophiles, de forme et de volume irréguliers. Ces éléments sont groupés en petits amas siégeant juste à la périphérie des cellules ganglionnaires et constituent les vestiges des pieds des boutons terminaux des fibres préganglionnaires dégénérées. Le chondriome intra-cellulaire proprement dit est à peu près inexistant. (Hématox. Regaud, microphot., gross. 900.)

6. — *Etude du chondriome.*

L'aspect du chondriome est le même que pour les chiens précédents. La rareté des mitochondries est peut-être encore plus importante. La figure 21 nous montre son aspect caractéristique.

En résumé :

Au 21^e jour, une prolifération conjonctive apparaît nettement dans le ganglion et ses afférences. Les produits de dégénérescence des axones et des gaines de myéline des fibres préganglionnaires sont en voie de déblaiement sous l'effet de la macrophagie. Les fibres viscéro-sensitives sont restées au stade de dégénérescence du 5^e jour. Les altérations cellulaires sont toujours importantes. Fait nouveau, des phénomènes de type régénératif apparaissent au niveau des fibres post-ganglionnaires.

VI. — CHIEN SACRIFIÉ 28 JOURS APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques de l'animal utilisé.

GANGLIO II, chien mâle, adulte, 9 kg. 200.

Opération aseptique le 1^{er} mars 1955.

Suites opératoires assez bonnes (nombreuses eschares).

Sacrifié le 29 mars 1955.

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

B. — Compte-rendu histo-pathologique.

1. — *Macroscopiquement.*

Les chaînes sympathiques latéro-vertébrales paraissent de volume inférieur à la normale. Leur aspect est translucide, leur consistance ferme. La gangue adipeuse périphérique est assez importante.

2. — *Aspect microscopique général.*

Avec les colorations trichromiques on est frappé de prime abord par la prolifération conjonctive et par l'augmentation des noyaux dans le ganglion et surtout dans le tronc interganglionnaire.

Les fibres dégénérées apparaissent sous la forme de tubes, limités par une paroi collagène. A leur intérieur siège une fine dentelle, colorée par le ponceau-fuchsine, qui ressemble par endroit au pseudo-réseau de neurokératine ; ce fin réticule, dû sans doute à une altération de fixateur, est certainement ce qui subsiste du syncytium de Schwann, il contient par endroit des fragments de cylindraxe dilatés et surtout de nombreux noyaux schwanniens allongés. Ainsi sont constitués les classiques cordons de Büngner.

Dans le ganglion, on trouve de nombreuses cellules très colorées à noyau irrégulier et acidophile contenant souvent un très gros nucléole.

3. — *Etude de la myéline.*

Peu de changements sont apparus depuis le 21^e jour. La plupart des gaines myéliniques ont disparu, il persiste encore çà et là quelques renflements myéliniques. Il reste cependant quelques gaines d'apparence sub-normale : elles ont conservé leur continuité, mais leur paroi est épaissie et paraît piquetée de petits grains colorés fortement par le réactif de Schiff (il s'agit là encore des gaines des fibres

viscéro-sensitives). D'autres gaines plus fines et d'apparence normale persistent dans le tronc interganglionnaire, mais leur nombre est insignifiant.

Dans le ganglion on trouve quelques granulations lipidiques épaissies, localisées vraisemblablement au sein du cytoplasme de cellules macrophages ou à l'intérieur des tubes conjunctivo-schwanniens provenant des fibres afférentes. Les cellules ganglionnaires comportent ici encore de nombreuses granulations Schiff-positives.

4. — *Etude des neurofibrilles et de la cholinestérase.*

L'imprégnation au protéinate d'argent montre de nombreuses fibres normales dans le tronc interganglionnaire et le ganglion : ce sont des fibres post-ganglionnaires car elles apparaissent par groupes de deux ou plusieurs. On retrouve à leur niveau quelques figures de divisions en collatérales comme au 21^e jour.

Les neurites préganglionnaires ne laissent déjà plus beaucoup de vestiges, leur trace est marquée par des alignements de noyaux conjonctifs et schwanniens. On trouve cependant par endroit de gros cylindraxes renflés, foncés et fragmentés.

Dans le ganglion, on ne trouve plus aucune formation terminale au voisinage des cellules nerveuses et de leurs prolongements. Cette disparition des images synaptiques est confirmée par la coloration de la cholinestérase spécifique. Cet enzyme n'est décelé que de façon très faible dans les espaces synaptiques. Il existe toujours à la périphérie du ganglion de rares cellules à grande activité cholinestérasique. Dans le tronc interganglionnaire aucune trace de cet enzyme n'est retrouvée.

5. — *Etat des cellules ganglionnaires.*

L'étude des cellules ganglionnaires montre les mêmes altérations que chez les chiens précédents : déformation cellulaire et nucléaire, gros nucléole, corps de Nissl abondants, exoplasme. On note environ 70 % de cellules pâles et parmi les autres de grosses dégénérescences sont observées : cellules à cytoplasme argentophile et à réticule hypertrophique, cellules à dégénérescence vacuolaire, cellules d'aspect rétracté, à prolongements très colorés et tortueux (Fig. 22).

L'examen de nos préparations nous a permis de trouver au niveau d'un ganglion lombaire des images très curieuses (fig. 23) : il s'agit de petites cellules (7 à 10 microns) disposées en amas irréguliers ou en rosette. Leur forme est soit arrondie, soit trapézoïdale. Leur cytoplasme est bourré de granulations argentaffines très fines et très serrées, et

possède dans quelques cas un prolongement assez long. Leur noyau est arrondi, clair, parsemé de chromatine en petites mottes avec nucléole peu foncé. Il ne nous a pas été possible de retrouver ces formations avec d'autres colorations

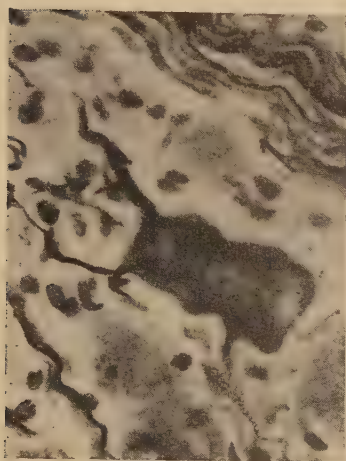


FIG. 22.

GANGLIO II. — *Grosse cellule foncée dégénérée*, de forme tourmentée, présentant une dégénérescence vacuolaire. Dendrites très argentophiles de calibre irrégulier et de structure homogène. Noyau allongé et trouble avec deux nucléoles visibles. Autour, cellules à cytoplasme clair, finement granuleux et à noyau dentelé avec gros nucléole. (Bodían, microphot. gross. 450.)

FIG. 23.

GANGLIO II. — *Boisau de cellules argentaffines*, donnant ici une image en rosette, découvert sur un ganglion lombaire. Petites cellules de 7 à 10 microns dont le cytoplasme paraît avoir une structure homogène sur la photographie mais qui, en réalité, est constitué de fines granulations très serrées. La première de ces cellules présente un noyau clair, arrondi, nucléolé et un prolongement indivis bien coloré sur 30 microns. (Bodían, microphot., gross. 900.)

que celle de Bodian. Ne s'agirait-il pas là de formes de régénération du type des « métaneurogonies » dont A. Celestino Da Costa a soulevé l'hypothèse en 1939 ?

6. — Recherche du chondriome.

Elle n'a pas pu être faite dans cette étude par suite d'un incident de laboratoire.

En résumé :

Au 28^e jour, la macrophagie achève lentement son travail de déblaiement, épargnant comme précédemment les fibres viscéro-sensitives. Les altérations cellulaires sont toujours importantes. On remarque encore des figures de régénération dans le tronc interganglionnaire et dans le ganglion apparaissent de curieuses cellules argentaffines qui semblent se différencier en éléments nerveux.

VII. — CHIENS SACRIFIÉS 129 et 139 JOURS APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques des animaux utilisés.

BLANCHETTE, chien femelle, adulte, 8 kg.

Sympathectomie thoracique bilatérale le 9 novembre 1953.

Destruction médullaire le 8 mars 1954.

Sacrifiée le 5 juillet 1954.

A l'autopsie, on prélève la partie inférieure des chaînes sympathiques latéro-vertébrales qui persiste.

Fixation dans l'alcool-formol-acétique.

LARGO II, chien mâle, adulte jeune, 15 kg.

Opération aseptique le 11 décembre 1954.

Sacrifié le 29 avril 1955.

Destruction médullaire jusqu'à D₂.

B. — Compte-rendu histo-pathologique.

1. — Macroscopiquement.

Les chaînes latéro-vertébrales et leurs ganglions paraissent atrophiques et enveloppées d'un tissu adipeux assez important. La consistance des éléments nerveux reste ferme.

2. — Aspect microscopique général.

L'aspect général des préparations colorées par les méthodes ordinaires montre comme au 28^e jour une abondante prolifération et d'éléments conjonctifs et schwanniens, mais il y a peu de différence. Les fibres nerveuses dégénérées ont gardé le même aspect. Les cellules ganglionnaires quoique déformées et un peu atrophiques semblent moins altérées que précédemment.

3. — Etude de la myéline.

L'état des gaines de myéline est resté stationnaire. La myéline dégénérée a disparu le plus souvent, mais à ce stade

tardif, il persiste encore par place de fines granulations lipidiques à l'intérieur des tubes conjonctifs ou entre eux. Les grosses gaines des fibres viscéro-sensitives ont gardé le caractère hypertrophique de leur paroi et leur fin piqueté lipidique.

Au niveau du splanchnique de nombreuses gaines myéliniques ont, semble-t-il, conservé leur continuité mais présentent par ailleurs des signes certains de dégénérescence : dilatations discontinues, présence de globules graisseux au sein de leur paroi. Par place apparaissent des images de pseudo-réseau de neurokératine.

4. — *Etude des neurofibrilles.*

Les colorations neurofibrillaires montrent également un aspect inchangé. Il ne persiste plus au niveau du tronc interganglionnaire, du rameau gris et du ganglion que des axones post-ganglionnaires accompagnées de fines collatérales. Dans le rameau blanc, on trouve encore quelques gros fragments cylindraxiles dégénérés qui ont sans doute leur centre trophique très altéré dans le ganglion rachidien. Il semble également persister à ce niveau quelques fibres fines, de calibre continu et d'allure normale : s'agit-il de figures de régénération empruntant de façon anarchique le chemin des anciennes fibres préganglionnaires, ou bien de fibres néoformées provenant du ganglion rachidien, ou encore peut-être du parasympathique spinal de Ken-Kuré ?

Dans le ganglion, on ne retrouve aucune terminaison présynaptique de type préganglionnaire. Cette constatation est confirmée par l'absence d'acétylcholine après dosage biologique effectué sur toute la chaîne sympathique gauche de LARGO II à partir du 3^e ganglion thoracique.

Il n'a pas été possible d'étudier la cholinestérase dans ces expériences.

5. — *Etat des cellules ganglionnaires.*

La prolifération nucléaire semble s'être arrêtée au degré atteint le 28^e jour. Des cordons de Büngner ont pris la place des fibres afférentes dégénérées. Des cellules macrophagiques, en nombre faible, continuent d'assurer l'élimination des produits de déchet de la dégénérescence ancienne.

Les cellules nerveuses ganglionnaires atrophiques en majorité, ont un protoplasme feutré et n'ont pas retrouvé leur réseau de neurofibrilles. Leur forme tourmentée et l'aspect de leur noyau marque bien encore leur état pathologique. Il existe pourtant de rares cellules présentant un cytoplasme plus foncé avec un fin réseau nettement argyrophile, et un

noyau d'aspect à peu près normal, qui sont peut-être des formes de régénération.

6. — *Etude du chondriome.*

Nous n'avons pas pu réaliser de coloration dans ce but, la fixation ayant été défectueuse.

7. — *Etude des ganglions rachidiens en zone détruite par la méthode de Bodian.*

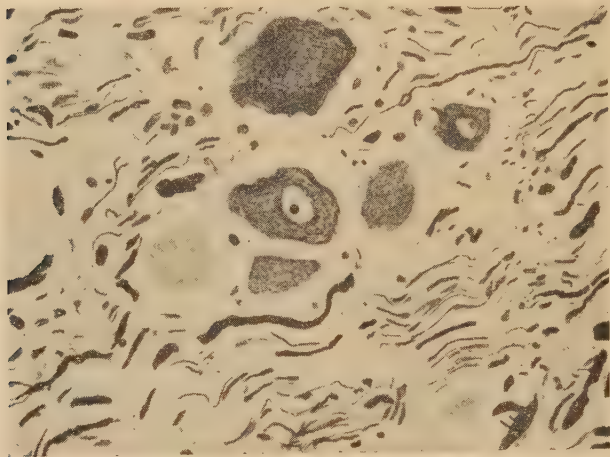


FIG. 24.

BLANCHETTE. — Aspect d'un ganglion rachidien prélevé au niveau d'une racine postérieure thoracique 129 jours après destruction médullaire.

Deux cellules, une grande et une petite, ont un aspect presque normal avec un net réseau neurofibrillaire et un noyau clair, vésiculeux et nucléolé. Le départ de l'axone de la plus petite est visible. A côté de ces éléments se trouvent quatre cellules dégénérées : à gauche, cellule à cytoplasme pâle ; en haut, très grosse cellule foncée de forme irrégulière et à cytoplasme feutré ; en bas, deux cellules présentent un réticule grossier peu argentophile, certainement pas neurofibrillaire.

En plus, nombreuses « massues » de dégénérescence et fibres monili-formes (l'une d'entre elles, située au-dessus de la petite cellule normale, se termine par un anneau vacuolaire). A côté, il existe quelques axones fins et réguliers, d'aspect normal.

(Bodian, microphot., gross. 380).

La persistance de quelques fibres fines d'aspect normal, et de gros fragments cylindraxiles dégénérés dans les rameaux blancs nous ont conduit à étudier quelques ganglions rachidiens prélevés en zone détruite sur la chienne BLANCHETTE.

Les faisceaux de fibres nerveuses, situés dans la partie post-ganglionnaire des racines postérieures, apparaissent constitués de nombreuses fibres sensibles à cylindraxe le plus souvent fragmenté, dilaté de façon discontinue et de structure homogène. Par endroit, on trouve d'énormes boules uniformément argentophiles d'où partent quelquefois un prolongement : il s'agit certainement là de « massues » de dégénérescence. A côté de ces images, on trouve quelques axones de fin calibre et apparemment normaux.

Le ganglion présente en effet quelques petites cellules d'aspect normal (Fig. 24), mais les autres sont en majorité très détériorées :

- grandes cellules pâles, homogènes, à noyau pycnotique ;
- cellules foncées dont le protoplasme paraît feutré par un réticulum peu argyrophile, certainement pas neurofibrillaire, et dont le noyau a le plus souvent disparu, remplacé par une cavité aux bords irréguliers ou par des débris dégénérés ;
- cadavres cellulaires représentés par des formations spongieuses grossièrement réticulées, ayant perdu toute membrane cytoplasmique.

Entre les cellules, les prolongements sont rares, leur aspect est homogène et leur trajet très sinueux.

En résumé :

4 mois après leur déconnexion, les ganglions sympathiques ne présentent plus que des phénomènes très atténués de macrophagie. Les cellules ganglionnaires possèdent une vitalité très faible. Quelques images de régénération semblent apparaître, mais toujours très limitées et très discutables. Une étude de ganglions rachidiens, prélevés en zone médullaire détruite, montre qu'il persiste quelques cellules sensibles presque normales.

VIII. — CHIENS SACRIFIÉS 217 et 242 JOURS APRES DESTRUCTION MEDULLAIRE.

A. — Caractéristiques des animaux utilisés.

BEBE NOIR, chien mâle, jeune, 7 kg. 200.

Opération aseptique le 30 novembre 1953.

Suites opératoires excellentes.

Sacrifié le 5 juillet 1954.

Destruction médullaire jusqu'à D₃.

MENDIGO, chien mâle, jeune, 5 kg.

Opération aseptique le 27 novembre 1954.

Bonnes suites opératoires.

Sacrifié le 28 juillet 1955.

Destruction médullaire jusqu'à D₃.

B. — Compte-rendu histo-pathologique.

1. — *Macroscopiquement.*

L'aspect des chaînes sympathiques latéro-vertébrales est atrophique, mais celles-ci restent blanc nacré et de consistance ferme. L'atmosphère adipeuse périphérique est dense.

2. — *Aspect microscopique général.*

Les colorations trichromiques ordinaires montrent comme pour les chiens précédents, un important envahissement conjonctif du cordon interganglionnaire qui est constitué en majeure partie de tubes collagènes contenant des noyaux schwanniens allongés. L'aspect est le même pour les fibres viscéro-sensitives qui présentent par endroit des dilatations contenant des fragments de cylindraxes et une fine dentelle colorée par le ponceau-fuchsine.

Les cellules ganglionnaires paraissent petites et de formes irrégulières, nous y reviendrons dans un instant.

3. — *Etude de la myéline.*

Les colorations des lipides ne permettent plus de voir une seule gaine de myéline normale. Celles qui persistent semblent appartenir aux fibres viscéro-motrices : elles sont dilatées et leur paroi épaissie contient des granulations très colorables par le réactif de Schiff (Fig. 25).

On trouve encore par place de petites accumulations de boules Schiff-positives dans le ganglion comme dans le tronc interganglionnaire. Les cellules ganglionnaires comportent dans leur cytoplasme des granulations de même affinité.



FIG. 25.

MENDIGO. — *Fragment de tronc interganglionnaire*, montrant les grosses gaines de myéline à paroi épaisse et ponctuées de granulations très colorées par le réactif de Schiff.

(Ac. Périodique R. Schiff, microphoto, gross. 400).

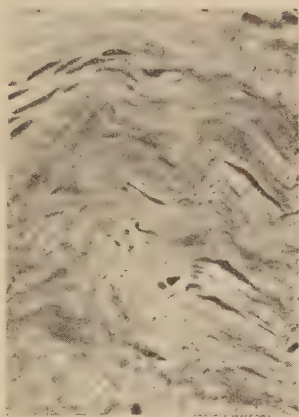


FIG. 26.

MENDIGO. — *Image de tronc interganglionnaire*, montrant les gros fragments résiduels des axones, vraisemblablement viscéro-sensitifs, logés dans de vastes espaces clairs. Un très petit nombre d'axones normaux est visible sur cette figure. (Bodian, microphot., gross. 200).

4. — *Etude des neurofibrilles.*

La coloration de Bodian nous révèle un nombre très faible d'axones normaux dans le tronc interganglionnaire. La figure 26 ne nous montre que la persistance de gros fragments « en bois mort » qui ne semblent pas touchés par la macrophagie. Sur d'autres préparations, on ne trouve que de fins axones post-ganglionnaires.

A l'intérieur du ganglion, on ne trouve plus que les prolongements dendritiques tortueux et les axones des cellules ganglionnaires. Aucune figure synaptique ne peut être mise en évidence.

Un dosage biologique de l'acétylcholine a été réalisé sur la chaîne thoraco-lombaire gauche du chien MENDIGO, et s'est avéré strictement négatif. Il ne nous a pas été possible de faire des colorations de cholinestérase dans cette étude.

5. — *Etude des éléments cellulaires.*

Les préparations semblent un peu moins riches en éléments cellulaires interstitiels : cet aspect est peut-être dû à la disparition d'un bon nombre d'éléments conjonctifs mobiles. Seuls persistent les cordons de Büngner.

Les cellules ganglionnaires ont un aspect très différent de celui que l'on pouvait remarquer pendant le premier mois de la dégénérescence. On distingue en effet trois grands groupes de cellules avec la coloration de Bodian (Fig. 27) :

1. — Des cellules de taille normale et d'allure tourmentée, rétractée, grimaçante, qui présentent un feutrage cytoplasmique peu argyrophile plus condensé en périphérie et un noyau déformé, assez souvent herniaire, de structure très remaniée. Leurs prolongements dendritiques très colorés par l'argent sont vus sur un assez long trajet.
2. — Des cellules plus pâles, à cytoplasme granuleux ou finement réticulé par des fibrilles peu argyrophiles présentant également de grosses anomalies dans leur forme et celle de leurs noyaux.
3. — Enfin, des cellules plus petites à noyau arrondi, clair, comportant un petit nucléole excentrique, qui paraissent être le siège d'une rénovation neurofibrillaire. La figure 28 nous montre l'un de ces éléments : la redifférenciation commence par la périphérie où l'on voit se dessiner des fibrilles nettement colorées par l'argent alors que la zone périnucléaire du cytoplasme a une allure grumeleuse. Contrairement à ce qu'a vu De Castro dans ses expériences de greffes ganglionnaires, nous ne trouvons pas à la périphérie de ces cellules, d'images de régénération synaptique. Nous n'avons trouvé que de rares figures de ce genre.

Les colorations ordinaires ne nous permettent pas cette distinction, mais nous font retrouver les multiples déformations cellulaires décrites plus haut. Les corps de Nissl sont nombreux et volumineux dans de nombreuses cellules. On note parfois l'existence d'un exoplasme hyalin.

Notons enfin une diminution assez importante du nombre des granulations argentophiles dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires par rapport à ce qui a pu être constaté chez les chiens précédents.

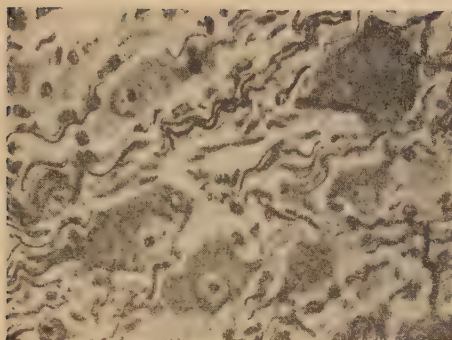


FIG. 27.

BEBE NOIR. — *Aspect des cellules ganglionnaires 217 jours après destruction médullaire.* En bas, à gauche, deux cellules d'aspect rétracté dont le cytoplasme contient des fibres réticulaires d'épaisseur moyenne laissant entre elles des mailles assez lâches. Noyau de forme et de disposition anormales, mais contenant un nucléole bien coloré.

En haut, à droite, grosse cellule dont le cytoplasme est constitué par un réticulum extrêmement serré, assez peu argentophile.

En haut, à gauche, cellule claire à cytoplasme granuleux, présentant une dégénérescence vacuolaire.

Entre les cellules, nombreux noyaux d'éléments interstitiels et assez nombreux dendrites et axones. (Bodian, microphot., gross. 380).

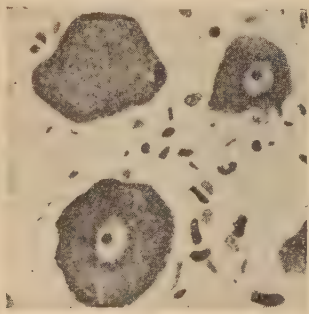
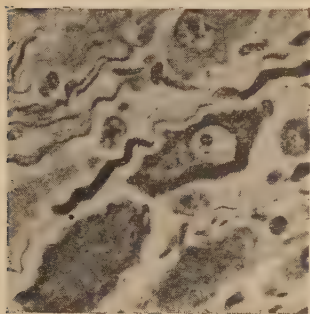


FIG. 28.

BEBE NOIR. — *Aspect de régénération de cellule ganglionnaire.* Au milieu, petite cellule de forme irrégulière en train de reconstituer son réticulum neurofibrillaire par la périphérie. Noyau d'apparence presque normale. Cytoplasme périnucléaire grumeleux et clair.

Au-dessus et à droite : cellule pâle contenant un réticulum argyrophile à mailles lâches.

Au-dessous, deux cellules à pseudo-réticule : feutrage cytoplasmique à renforcement périphérique. (Bodian, microphot., gross. 380).

FIG. 29.

BEBE NOIR. — *Aspect de ganglion rachidien prélevé au niveau d'une racine postérieure thoracique.* Grande pauvreté en prolongements cylindriques. À gauche, deux grosses cellules à cytoplasme feutré et peu argentophile. À droite et en haut, petite cellule à réticule argentophile et à noyau presque normal, semblant être une figure de régénération. (Bodian, microphot., gross. 380).

6. — *Etude du chondriome.*

Le chondriome des cellules ganglionnaires est très clair-semé. De rares cellules présentent à la périphérie de leur membrane cytoplasmique de petits amas de neurosomes hypertrophiés et de forme irrégulière. D'autres contiennent des mitochondries plus fines, mais en nombre tellement restreint que l'on ne peut pas en tenir compte pour apprécier un soi-disant renouveau fonctionnel du ganglion.

7. — *Etude des ganglions rachidiens prélevés en zone détruite.*

L'aspect des ganglions rachidiens prélevés sur BEBE NOIR au niveau de la zone médullaire détruite est à peu près semblable à celui que nous avons décrit sur BLANCHETTE. On y retrouve une grande pauvreté en axones normaux et des cellules nerveuses sensibles très altérées. Il existe également de petites cellules à noyau sensiblement normal et à réticule neurofibrillaire très argen-tophile. (Fig. 29).

En résumé :

Au 8^e mois de leur évolution, les ganglions sympathiques déconnectés nous donnent, morphologiquement, à peu près la certitude qu'ils ne sont le siège d'aucune autonomie fonctionnelle. Il ne subsiste plus rien des éléments pré-ganglionnaires, les gros fragments cylindraxiles et leur gaine de myéline, qui persistent, n'étant vraisemblablement que des éléments viscéro-sensitifs. Les phénomènes de régénération cellulaire ne paraissent pas avoir fait beaucoup de progrès depuis le 4^e mois, ils restent très limités.

IV. — VUE D'ENSEMBLE

Les données de l'expérimentation permettent, lorsqu'on les relie, d'offrir une vue d'ensemble de l'évolution des phénomènes de dégénérescence des ganglions sympathiques thoraco-lombaires, déconnectés du névraxe par la destruction médullaire. Nous envisagerons successivement la dégénérescence des fibres préganglionnaires, les modifications des neurones post-ganglionnaires libérés de toute influence centrale, et les phénomènes observés au niveau des synapses.

A. — LES PHENOMENES DEGENERATIFS DES FIBRES PRE-GANGLIONNAIRES.

La dégénérescence wallérienne des fibres nerveuses, décrite pour les nerfs de la vie de relation s'applique avec des modalités semblables aux fibres du Système Nerveux Autonome, dont les centres trophiques ont été détruits. Les résultats qui peuvent être retirés de l'examen histologique des ganglions sympathiques thoraco-lombaires des « chiens sans moelle » concordent à quelques détails près avec les notions acquises par les auteurs, qui se sont attachés au problème des dégénérescences du sympathique cervical par section ou destruction des afférences, mais qui n'avaient jamais eu un champ d'expérimentation aussi vaste ni aussi certain que le nôtre.

I. — Dégénérescence précoce des segments préterminaux.

Lorsque l'on détruit la moelle épinière, il se produit immédiatement dans les ganglions sympathiques déconnectés une altération des arborisations terminales des

axones préganglionnaires. A la 8^e heure, on voit déjà apparaître de petites hypertrophies discontinues des fibres préterminales, et même un début de fragmentation granuleuse (fig. 3). Ce fait est certain sur nos préparations, mais nous ne pouvons affirmer qu'il s'agit là d'un phénomène habituel. L'animal qui a servi à cette expérience est en effet resté sous anesthésie au chloralose pendant 8 heures et a reçu de nombreuses injections d'agents pharmacodynamiques plus ou moins toxiques (atropine, adrénaline). Lawrentjew notait les premières altérations des fibres préterminales 48 heures après section du nerf préganglionnaire et De Castro, expérimentant sur vingt animaux, au bout de 16 à 17 heures. Nos observations faites avec une méthode de coloration différente sont cependant à rapprocher de celles de Baud, Baumann et Weber (1951), qui admettent à la suite de leurs études des appareils métaterminaux, que « la synapse est déjà altérée dans ses structures les plus fines et les plus extrêmes, peu de minutes après la section de la fibre nerveuse qu'elle termine ».

De toutes façons, 44 heures après destruction des afférences, la dégénérescence des terminaisons présynaptiques est certaine. A cette période l'étude des synapses est pleine d'intérêt, car il existe alors un net contraste entre les éléments post-ganglionnaires d'apparence normale et les éléments préganglionnaires qui, bien que conservant encore une certaine continuité, sont cependant altérés. La dégénérescence des fibres préterminales se manifeste d'abord par une hyperargentophilie marquée surtout au niveau des boutons terminaux qui bientôt s'hypertrophient puis se séparent (*cf* : Fig. 10). Les segments terminaux des fibres préganglionnaires présentent alors un aspect moniliforme pour finalement se segmenter en granulations de plus en plus fines qui donnent, d'après leur disposition, une idée de l'organisation normale des synapses, soit péricellulaire, soit plus souvent péridendritique. On voit souvent ces chapelets entourer de spires les dendrites des cellules ganglionnaires, entrer en relation avec de fins prolongements de ces derniers ou avec des noyaux névrogliques. Nous retrouvons ici tous les aspects classiques des synapses gan-

glionnaires décrites par tant d'auteurs, et surtout par De Castro : le petit nombre de boutons terminaux par rapport au grand nombre de terminaisons au niveau des « buissons dendritiques » ou des « plaques réceptrices ».

2. — Dégénérescence rétrograde des neurites préganglionnaires.

Les phénomènes dégénératifs apparaissent d'autant plus retardés que l'on s'éloigne du ganglion vers le rameau blanc. A la 44^e heure, les axones des troncs préganglionnaires ne présentent que des atteintes de début, alors que leurs arborisations terminales sont déjà détruites. Les fibres nerveuses subissent d'abord une rétraction longitudinale puis s'épaississent, ce qui a pour effet de les rendre tortueuses, et irrégulièrement dilatées, la distorsion des neurofibrilles leur donne un aspect fenêtré ou vacuolaire. La fragmentation commence par les fibres les plus fines et elle se généralise rapidement à toutes les autres entre le deuxième et le cinquième jour : à ce moment, les terminaisons présynaptiques sont en grande majorité réduites à l'état de fins granules, il faudra attendre le douzième jour pour que le même stade soit atteint par les neurites eux-mêmes. Les éléments préganglionnaires ne sont plus représentés alors que sous la forme de grains argentophiles groupés en chapelets ou en grappes logés dans des espaces vacuolaires. La macrophagie les fera disparaître progressivement.

Tous les axones du rameau blanc ne réagissent pas de cette manière : les grosses fibres myéliniques ne parviennent pas à cet état granuleux et restent indéfiniment sous la forme de gros fragments en « bois mort » : nous reviendrons bientôt sur leur signification. Quoi qu'il en soit, nous voyons que la dégénérescence des terminaisons présynaptiques apparaît précocement ; elle est suivie de façon rétrograde par celle des neurites préganglionnaires dont elles sont les extrémités, ainsi que l'a écrit De Castro en 1930.

3. — Dégénérescence des gaines de myéline.

L'étude histologique des gaines de myéline vient compléter et confirmer ce que nous ont apporté les méthodes neurofibrillaires. On sait depuis Nageotte que la gaine de myéline fait partie intégrante du cylindraxe dont elle constitue la couche externe, différenciée et préparée à des fonctions spéciales. Elle était considérée auparavant comme une inclusion au sein du syncytium de Schwann : les expériences de dégénérescence wallérienne prouvent bien l'improbabilité de cette hypothèse.

Quarante-quatre heures après la destruction médullaire, on note l'apparition de granules lipidiques à l'intérieur des gaines de myéline. Il s'agit là, sans doute, de la dégénérescence granulo-graisseuse du protoplasme cylindraxile. Dans les jours suivants, les gaines se fragmentent au niveau des incisures de Schmidt Lantermann pour donner des ovoïdes, enserrant dans leur cavité des morceaux de cylindraxe qui bientôt disparaîtront ne laissant que des boules pleines. Pour Nageotte, il se produirait une autolyse du cylindraxe sous l'effet de la gaine de myéline qu'il considère comme une mitochondrie géante. Ces boules vont elles-mêmes se réduire de plus en plus et être la proie de la macrophagie.

La fragmentation apparaît donc à la même époque pour les cylindraxes et pour les gaines de myéline. C'est là une évolution identique de la dégénérescence de deux formations qui, quoique morphologiquement distinctes, ne constituent qu'un tout au point de vue fonctionnel. Par contre, et ceci prouve qu'il s'agit bien là d'un élément totalement différent, la gaine de Schwann se met à proliférer.

4. — Les phénomènes macrophagiques.

Cette phase de dégénérescence purement dystrophique fait place bientôt à un facteur nouveau, la macrophagie, qui, dans un premier temps, va hâter la destruction et le déblaiement de tous les vestiges des cylindraxes détruits. et dans un deuxième réorganiser le ganglion et ses troncs nerveux en vue d'une régénération éventuelle. Elle est marquée morphologiquement par une intense proliféra-

tion nucléaire d'éléments névrogliques et conjonctifs, qui atteint son maximum au cours des 28 premiers jours, se stabilise puis décroît à partir du troisième mois.

La multiplication des noyaux de Schwann des fibres préganglionnaires commence le cinquième jour et elle est manifeste le douzième. Ceux-ci présentent des figures de division et glissent à l'intérieur des tubes formés par la gaine de Henlé pour s'intercaler entre les ovoïdes de myéline tandis que le syncytium s'emplit de granulations lipoides phagocytées. En même temps quelques éléments conjonctifs mobiles viennent s'infiltrer dans les gaines myéliniques en voie de dégénérescence et donnent les classiques corps granuleux à petits noyaux sombres et irréguliers et à cytoplasme bourré de grosses vacuoles graisseuses. Ces éléments migrants vont ensuite faire disparaître toute trace des produits de la dégénérescence vraisemblablement en les digérant ou en les transportant dans les vaisseaux sanguins qui sont si nombreux au niveau des ganglions sympathiques. Certains meurent peut-être avant d'avoir achevé leur fonction car on trouve fréquemment d'assez nombreuses granulations lipidiques éloignées de tout noyau, qui semblent être restées sur place sans avoir été attaquées.

Cellules de Schwann et cellules conjonctives ont chacune leur rôle dans le déblaiement des éléments dégénérés. Les unes et les autres peuvent se suffire à elles-mêmes. Les premières ont pourtant une certaine prépondérance puisqu'elles restent seules sur place au bout de quelques mois. Elles sont alors avec les gaines de Henlé les seuls témoins de l'organisation ancienne et elles préparent le terrain à la régénération.

Il y a lieu de noter que nous n'avons pas retrouvé sur nos préparations l'abondance des corps granuleux décrite classiquement dans la dégénérescence wallérienne ; leur nombre est modéré, mais leur disparition ne se fait que lentement, s'étalant sur plusieurs mois. Nous retrouvons ainsi les données de Joseph (1948) : y aurait-il un rapport entre le diamètre des fibres myéliniques et l'importance

de la macrophagie ? Ne pourrait-on pas même admettre que celle-ci, commandée ou contrôlée par un mécanisme central, peut-être hypothalamique, est perturbée par la destruction médullaire ? Nous ne pouvons pas répondre à ces questions dans l'état actuel de nos connaissances.

5. — Aspect final des fibres dégénérées.

Au vingt-huitième jour, les cylindraxes préganglionnaires sont dégénérés ou persistent sous la forme de tronçons irréguliers, argentophiles et de structure homogène, alors que la myéline a disparu en totalité. Les fibres paraissent minces et sont constituées par des tubes collagènes provenant des gaines de Henlé, qui contiennent quelques fragments de cylindraxes séparés par des noyaux schwanniens allongés, et enveloppés dans une dentelle syncytiale donnant par endroit des images de pseudo-réseau de neuro-kératine. Ainsi se trouvent réalisés les classiques cordons de Büngner, cet aspect restera inchangé jusqu'au 8^e mois.

6. — Le problème des fibres nerveuses partiellement dégénérées.

Tout au long de ce travail, nous avons remarqué qu'à côté des figures de dégénérescence wallérienne typiques il persistait de gros fragments de cylindraxe et de gaines de myéline apparemment très peu touchés par la macrophagie. Ce sont de grosses fibres myéliniques en transit dans le ganglion et le rameau blanc. Elles présentent des phénomènes dégénératifs très précoces, se dilatent, perdent leur réseau neurofibrillaire, leur neuroplasma s'homogénéise et devient très argentophile. Dès le 5^e jour, avant même la totalité des fibres préganglionnaires, elles sont fragmentées comme des branches de bois mort, mais par la suite elles resteront indéfiniment à ce stade. Leur gaine de myéline, au lieu de donner des ovoïdes, voit ses parois doubler d'épaisseur et se truffer de granulations Schiff-positives. Nous n'avons pas pu faire de coloration combinée de myéline et de neurofi-

brilles, mais il est à peu près certain que les gros fragments cylindraxiles dégénérés colorés à l'argent correspondent aux gaines myéliniques épaissies colorées au Noir Cérol ou au réactif de Schiff.

La précocité de la dégénérescence, son arrêt subit, le peu d'action de la macrophagie sont des problèmes auxquels nous avons tenté de donner une explication. Il est vraisemblable que ces grosses fibres myélinisées représentent les formations viscéro-sensitives dont la présence est bien classique au niveau des voies sympathiques qu'elles empruntent à contre-courant pour rejoindre leur centre trophique situé dans les ganglions rachidiens. L'examen de nos préparations de ganglions rachidiens (Fig. 24 et 29) nous permet de supposer que les cellules sensibles ont leur équilibre nutritif et fonctionnel très altéré au cours de l'intervention : elles subissent d'abord une phase de sidération puis évoluent vers la nécrose ou vers la régénération. Il est possible que pendant la première phase l'axone centripète dégénère comme sous l'effet d'une section physiologique très prolongée : ceci expliquerait la dégénérescence précoce que nous avons constatée déjà à la 8^e heure. Par la suite, la dégénérescence deviendra totale si les centres trophiques meurent ; elle sera stoppée s'ils reprennent une certaine vitalité (entre le 5^e et le 12^e jour). Une objection doit être opposée à cette hypothèse : il ne se produit, en effet, aucun phénomène de régénération le long des gaines de myéline résiduelle 8 mois au moins après la destruction médullaire. Les cellules des ganglions rachidiens sont trop isolées, trop altérées et ont des conditions nutritives trop difficiles peut-être pour y parvenir. Il serait intéressant d'avoir une observation encore plus lointaine pour pouvoir en juger car il existe incontestablement quelques cellules sensibles en voie de redifférenciation sur nos dernières préparations (Fig. 29).

Comment expliquer maintenant la raison de l'action minime de la macrophagie sur ces fibres nerveuses dont le cylindraxe est assurément fragmenté et dégénéré et dont la gaine de myéline est si anormale ? La persistance d'un

centre trophique vivant, bien que très altéré, suffit peut-être pour donner la solution de ce problème ; mais quel en serait le mécanisme ? Existe-t-il encore une continuité valable entre les images dégénérées du ganglion sympathique et celles du ganglion rachidien ? Nous ne pouvons pas conclure.

B. — PHENOMENES OBSERVES AU NIVEAU DES NEURONES POST-GANGLIONNAIRES.

Marinesco dit, en 1909, dans son traité sur « La Cellule Nerveuse » : « Le neurone ne vit que grâce à ses fonctions, et un centre nerveux séparé de celui qui lui envoie les excitations, ou bien de celui auquel il envoie lui-même des stimulations fonctionnelles ne peut vivre indéfiniment, il s'atrophie ».

Les cellules ganglionnaires ne restent pas non plus indifférentes à la destruction des centres nerveux auxquels elles sont soumises fonctionnellement. L'étude de l'évolution de leurs phénomènes dégénératifs est à rapprocher des résultats des expériences de greffe de ganglions sympathiques faites par Marinesco, Cajal et De Castro et surtout des observations de Sternscheim (1922) et de De Castro (1930) sur le ganglion cervical supérieur libéré de ses afférences préganglionnaires.

1. — Chronologie.

Les signes de souffrance des neurones post-ganglionnaires apparaissent précocement. Il existe, dès la 8^e heure, à la périphérie du ganglion, quelques cellules dont le cytoplasme est déjà anormal.

L'hyperargentophilie et la légère hypertrophie réticulaire que l'on constate ne sont pas obligatoirement des signes de dégénérescence due à la déconnexion du sympathique latéro-vertébral : on sait le perpétuel remaniement des cellules ganglionnaires et, d'autre part, Roussy et Mosinger ont bien fait remarquer que toute agression détermine des réactions d'allure dégénérative au niveau du système neuro-végétatif. Or, le chien utilisé dans cette expérience avait de nombreuses raisons de présenter de tels phénomènes. (Voir pages 37, 38 et 39.)

En réalité, les altérations cellulaires apparaissent entre le 2^e et le 5^e jour et sont très importantes à partir du 12^e. Les cellules évoluent ensuite vers la nécrose ou plus souvent vers un état de vie ralenti. Des processus de régénération apparaissent ensuite, mais toujours très tardifs et très limités : l'examen de nos préparations du 242^e jour n'est pas en faveur d'un renouveau fonctionnel du ganglion.

2. — Les types de dégénérescence des cellules ganglionnaires.

Le ganglion sympathique n'est que très peu modifié dans sa structure générale au cours de l'évolution des dégénérescences ; on note seulement un léger envahissement par de fines travées collagènes qui s'insinuent entre les cellules et les fibres et qui ont pour point de départ la capsule conjonctive. Les altérations des cellules ganglionnaires sont de deux types caractérisés par des cellules pâles et par des cellules foncées. Dans les deux cas, on remarquera l'atteinte primitive du cytoplasme, les noyaux n'étant vraiment anormaux qu'à partir du 12^e jour.

a) *Les cellules pâles.*

La dégénérescence pâle atteint la majorité des cellules ganglionnaires et surtout les cellules à dendrite court dès les premiers jours qui suivent l'intervention (5^e jour). Elle se traduit d'abord par une diminution de l'affinité cytoplasmique pour l'argent, la disparition du réseau neurofibrillaire et des prolongements dendritiques. Dans la plupart des cas se produit bientôt une augmentation des granulations argentophiles qui existent rarement, à l'état normal, au niveau des ganglions sympathiques thoracolumbaux (1).

(1) Les granulations argentophiles décelées par la méthode de Bodian correspondent, sans doute au pigment mélanique décrit par Roussy et Mosinger au niveau de nombreuses formations nerveuses végétatives et, en particulier, dans le ganglion cervical supérieur. Il s'agirait d'une substance humorale élaborée par les cellules ganglionnaires et voisine de l'adrénaline. Pour Szily, elle apparaîtrait suivant un mode productif à partir de granulations basichromatiques d'origine nucléaire, ou suivant un mode destructif en accompagnant la dégénérescence du noyau. Pour Halle et Witte enfin, ces granulations sont des signes d'altération cellulaire.

Les colorations à l'hématéine éosine ou au trichrome de Masson nous montrent ces cellules avec un cytoplasme clair, acidophile présentant une couronne de volumineux corps de Nissl.

Dès le 12^e jour, apparaissent des signes plus importants de dégénérescence : les péricaryones s'atrophient légèrement et prennent des contours anguleux et festonnés (Fig. 19), les grumeaux tigroïdes sont ramenés au centre de la cellule et sont bordés, en périphérie, par une bande très claire de cytoplasme qui prend assise sur la paroi capsulaire à la manière d'un pseudopode. Les noyaux subissent une sorte de rétraction qui leur donne un aspect dentelé ; refoulés à la périphérie, ils font quelquefois hernie hors de la cellule. Leur structure est souvent homogène, ils peuvent avoir dans certains cas une réaction acidophile. Un signe assez constant de dégénérescence nous est offert par l'hypertrophie ou la destruction des nucléoles.

b) *Cellules foncées* (fig. 5, 8, 15, 20).

Quelques cellules présentent des phénomènes dégénératifs très différents : il s'agit de grosses cellules à dendrites longs, situées le plus souvent en périphérie du ganglion. Leur silhouette devient rapidement irrégulière et leurs dendrites bien colorés par l'argent forment autour d'elles de monstrueuses images de méduse. Leur cytoplasme, légèrement argentophile, est masqué par un réseau inextricable de neurofibrilles épaissies, qui souvent s'agglutinent en gros cordons. Les dendrites perdent bientôt leur réseau de fibrilles longitudinales et deviennent homogènes et très argentophiles. Les lésions nucléaires apparaissent un peu plus précocement que pour les cellules pâles : altérations de forme, nucléoles hypertrophiques, couronne épaisse de chromatine. Ce type de cellule correspond certainement à celui des cellules à cytoplasme basophile et trouble, détectées par la coloration trichromique de Masson et qui contiennent de volumineux corps de Nissl.

c) *La dégénérescence vacuolaire et les cellules mortes.*

Les deux formes de dégénérescence qui viennent d'être décrites peuvent se compliquer plus ou moins précocement d'une vacuolisation cytoplasmique : les figures 10 et 22 nous montrent clairement, sur des animaux sacrifiés au 5^e et au 28^e jour, l'importance de ce phénomène. Les vacuoles de taille infime, au début, peuvent confluer, devenir très volumineuses, refoulant le noyau et toutes les formations intracytoplasmiques. Nous n'avons pas pu observer de façon certaine quel était le sort de ces cellules ; il est vraisemblable qu'elles meurent : nos préparations renferment en effet, à partir du 12^e jour des cellules qui ont incontestablement un aspect nécrotique. Leur nombre est peu important et on ne les trouve qu'au cours du mois qui suit la destruction médullaire. Les cadavres cellulaires apparaissent rétractés avec un protoplasme trouble, déchiqueté en périphérie, leur noyau est en pycnose ou a complètement disparu, faisant place à une cavité anfractueuse très claire. Il ne reste plus aucune trace de ces débris au 4^e mois.

d) *Discussion.*

L'existence de deux types bien distincts de dégénérescence, au niveau des cellules ganglionnaires, pose un problème qu'il est intéressant de discuter avant d'aborder les phénomènes de régénération.

Dans ses études sur les greffes de ganglions sympathiques, De Castro a décrit plusieurs modes d'altérations cellulaires : pâleur, argentophilie, hypertrophie du réticulum, dégénérescence hydropique. Il explique ces différences d'après les conditions nutritives variées des cellules des ganglions transplantés suivant qu'elles siègent plus ou moins loin de la périphérie. La dégénérescence pâle, la plus bénigne, ne serait due qu'au seul trouble fonctionnel apporté par la déconnexion, et les autres types de lésions correspondraient à des troubles d'ordre nutritif de plus en plus marqués. Nous ne pouvons accepter cette explication dans le cadre de notre étude, puisque les ganglions sympathiques de nos « chiens sans moëlle » n'ont pas été

traumatisés par l'intervention et qu'ils ont conservé leur pédicule vasculaire. Trois hypothèses restent possibles :

1. — Les cellules foncées et à réticule hypertrophique pourraient être des cellules dont l'axone a été détruit : elles correspondent, en effet, exactement à ce qu'ont vu Sternschein et De Castro dans leur étude du ganglion cervical supérieur privé de ses efférences. Cette idée est pourtant peu plausible, car s'il existe classiquement quelques fibres sympathiques post-ganglionnaires récurrentes au niveau du ganglion cervical supérieur (Langley, Ranson et Billingsley), rien ne prouve qu'il en existe également au niveau des chaînes latéro-vertébrales, et surtout qu'une telle récurrence se poursuive jusque dans la moelle. Leur nombre serait d'autre part bien trop important.

2. — Ces cellules foncées sont peut-être à rapprocher des cellules à forte activité acétylcholinestérasique qui ne paraissent pas touchées par la destruction médullaire. Leur localisation et leur nombre sont à peu près comparables. Il s'agirait dans ce cas de cellules nerveuses possédant des fonctions et un métabolisme différents. Nous ne trouvons pas beaucoup d'arguments pour étayer cette hypothèse.

3. — Il est reconnu depuis longtemps que le système nerveux sympathique est le siège de perpétuels remaniements cellulaires : Roussy et Mosinger ont décrit en 1933 des phénomènes de « Neuronolyse physiologique » au niveau de l'hypothalamus et A. Celestino Da Costa a décrit des faits semblables dans le ganglion cervical supérieur du chat où il observe « des neurones rabougris, massivement colorés, à noyau pycnotique ». Nous avons retrouvé des images semblables sur nos préparations témoins. Les cellules foncées et à réticule hypertrophique étaient peut-être déjà atteintes par une dégénérescence physiologique avant même la destruction médullaire. Cette dernière hypothèse semble vraisemblable, elle mérite certainement des études ultérieures.

En somme, les cellules ganglionnaires présentent des altérations rapides et durables sous les effets inhérents à

la perte des stimulants dynamiques provenant des centres nerveux. Deux types de modifications sont observés :

- une dégénérescence pâle qui serait due à la déconnexion.
- une dégénérescence caractérisée par une hyperargen-tophilie cytoplasmique et par une hypertrophie du réticule qui ne serait, peut-être, que la continuation d'un processus physiologique ayant débuté avant la destruction médullaire ou se poursuivant d'une façon tout à fait indépendante de cette mutilation (1).

3. — Les phénomènes de régénération au niveau des neurones post-ganglionnaires.

Les expériences de greffe de ganglions sympathiques montrent que des modifications surviennent de façon tardive au niveau des cellules ganglionnaires et surtout de leurs prolongements. Dans l'exposé des résultats de notre travail, nous avons signalé l'apparition, au 21^e jour, de fines fibrilles dérivées des axones post-ganglionnaires qui, dans certains cas, les accompagnent ou qui se frayent un passage entre les fibres nerveuses et les cordons de Büngner dans le tronc interganglionnaire. Ces collatérales se terminent par des boutons ou des anneaux d'accroissement (fig. 18) ; elles constituent probablement des figures de régénération d'origine ganglionnaire, car la destruction médullaire nous fait éliminer toute source possible de régénération préganglionnaire. On retrouve des images semblables au 28^e jour, mais, par la suite, il n'a pas été possible d'en revoir de façon aussi certaine.

Nous n'avons jamais remarqué de processus néoformatifs du type des paraphytes de Nageotte au niveau des cellules ganglionnaires. Selon Marinesco (1908) « le ganglion sympathique jouit d'une irritabilité plastique moins

(1) Nous avons omis d'étudier dans ce chapitre les granulations Schiff-positives visibles dans les cellules ganglionnaires. Ces images existent déjà dans le ganglion normal et leurs variations au cours de l'évolution de la dégénérescence sont trop minimes et d'évaluation trop difficile pour être discutée.

accusée que celle des ganglions sensitifs ». Nous avons observé sur nos préparations de 4 et 8 mois des changements un peu comparables à ceux qui avaient été vus au cours des expériences de greffe. A ces stades éloignés, on ne fait plus facilement la distinction entre cellules pâles et cellules foncées : les péricaryones, toujours très déformés, ont leur cytoplasme condensé en un réticule serré, peu argentophile, qui n'est certainement pas neurofibrillaire ; leur noyau est toujours très altéré. Mais, voisins de ces éléments dont l'activité fonctionnelle est certainement nulle, existent quelques cellules de petite taille et de forme rétractée dont le noyau a un aspect presque normal ; elles présentent surtout un semblant de redifférenciation neurofibrillaire commençant par les dendrites et la périphérie, qui contraste nettement avec le feutrage cytoplasmique des autres péricaryones. L'étude du chondriome ne nous donne aucune indication sur la valeur de ces cellules. Il serait intéressant de voir ce que deviennent ces formations nouvelles dans des délais plus éloignés.

Le problème de leur origine mérite une discussion plus étendue : s'agit-il d'une redifférenciation de cellules dégénérées ou bien ces éléments proviennent-ils de la différenciation d'éléments embryonnaires du type des métaneurogonies de Celestino Da Costa ?

1. — La première hypothèse devrait être fondée sur une certaine ressemblance entre les cellules nouvelles et leurs voisines. La figure 28 nous montre qu'elles sont, en fait, assez différentes par leur taille et par la structure de leur cytoplasme (le cytoplasme feutré des cellules dégénérées ne peut se comparer avec la zone claire et grumeleuse située autour du noyau des cellules en voie de régénération).

2. — Faut-il admettre pour autant la notion de métaneurogonie ? Nous avons trouvé au niveau d'un ganglion lombaire (Ganglio II, fig. 23), de petites cellules très argentaffines disposées en rosette qui sont, peut-être, de ces métaneurogonies dont A. Celestino Da Costa a soulevé l'hypothèse en 1939, et qu'il vient de rappeler dans un travail récent (1955). Selon cet auteur, certaines cellules souches des revêtements épendymaires peuvent ne pas se dif-

férencier au cours de la vie embryonnaire et persister après la naissance en gardant le pouvoir de se transformer ultérieurement en éléments nerveux ou névrogliques. Il fonde cette théorie sur de nombreux faits d'observation selon lesquels il existe dans le système nerveux autonome des modifications continuelles : dégénérescence de cellules nerveuses hypothalamiques rendant nécessaires une régénération (Roussy et Mosinger - Celestino Da Costa et Oliveira e Silva - Emmy Hagen), lemnoblastes donnant des cellules phaéochromes dans les ganglions parasurrénaux des oiseaux (Coujard), présence de petites cellules semblables à des cellules nerveuses jeunes dans le ganglion cervical supérieur du chat (Celestino Da Costa). Rappelons que l'auteur ne considère pas la notion de métaneurogenie comme établie mais plutôt comme une hypothèse de travail. Il serait utile de rechercher systématiquement ces images de régénération curieuse à l'occasion de tous les examens histologiques portant sur des ganglions sympathiques : il ne nous a malheureusement pas été permis de retrouver des formations aussi importantes sur d'autres ganglions et nous ne pouvons conclure en faveur de l'une ou de l'autre des possibilités d'origine des cellules à réticule redifférencié. Les deux processus exposés pourraient d'ailleurs bien coexister.

4. — Problème de l'autonomie des ganglions sympathiques déconnectés.

Une autre question peut se poser devant le phénomène de régénération : existe-t-il une activité fonctionnelle autonome des ganglions sympathiques privés de leurs afférences ? Trois types de faits d'observation permettent de répondre par la négative.

1. — *Les altérations des cellules ganglionnaires*, dans les jours qui suivent la destruction médullaire et qui persistent très importantes jusqu'au huitième mois, sont difficilement compatibles avec l'existence d'une autonomie fonctionnelle efficace.

2. — Même lorsque apparaissent, entre le quatrième et le huitième mois, des phénomènes tardifs de régénération cellulaire, ceux-ci sont cependant bien insuffisants pour permettre d'attribuer au ganglion une activité autonome même faible. La structure cellulaire reste encore très différente de la normale, le chondriome est à peu-près inexistant.

3. — Enfin, l'existence de quelques cellules présentant encore plusieurs semaines après la destruction médullaire une forte réaction acétylcholinestérasique, ne démontre pas que ce soit là des éléments sympathiques fonctionnellement actifs. Peut-être s'agit-il de formations parasympathiques éparses tout au long de la chaîne et illustrant le mélange de quelques éléments cholinergiques au milieu des neurones adrénérgiques du système orthosympathique. Pour notre part, nous sommes plutôt tentés de les assimiler aux cellules foncées de la dégénérescence dont elle ont la localisation. La présence de cholinestérase au sein de leur protoplasme ne serait alors qu'un signe de destruction lié à des processus métaboliques cellulaires particuliers : ceci est corroboré par l'absence totale d'acétylcholine dans les chaînes déconnectées.

En conclusion, les données morphologiques donnent à peu près l'assurance que les ganglions du « chien sans moelle », séparés du névraxe, ne présentent aucune activité fonctionnelle propre pendant au moins 8 mois. Ceci est tout à fait en accord avec les faits expérimentaux recueillis par Hermann, Morin et Cier (1938).

C. — PHENOMENES OBSERVES AU NIVEAU DES SYNAPSES

Les études de Langley, de Budge et de De Castro ont montré que la transmission synaptique ganglionnaire disparaît dans les premiers jours qui suivent la section des afférences : il y aurait ainsi une correspondance entre les faits anatomiques et physiologiques. Cependant, la disparition précoce des boutons terminaux reconnue par

De Castro (1951), que nous avons également signalé dans ce travail ne concorde plus très bien avec la persistance d'une certaine conduction deux ou trois jours après la section des afférences. Pour cet auteur, les synapses doivent s'étendre à une grande partie des fibres minces préganglionnaires qui sont disposées dans le cytoplasme des glyocytes constituant les capsules cellulaires. Bien que nous n'ayions pu dans nos recherches, étudier l'évolution de la transmission ganglionnaire synaptique par la stimulation des fibres afférentes en cours de dégénérescence, l'étude du chondriome, la détection de l'acétylcholinestérase et le dosage biologique de l'acétylcholine nous ont apporté des renseignements d'un autre ordre sur l'altération des synapses.

1. — Altérations du chondriome.

Le chondriome des cellules ganglionnaires normales est très abondant et s'étend jusque dans les prolongements dendritiques : il est constitué de mitochondries finement ou plus grossièrement granuleuses et de rares chondriocentes faiblement allongés comme dans toutes les cellules présentant des processus d'élaboration. Or, après destruction médullaire, tous ces éléments disparaissent rapidement. Il ne peut s'agir de phénomènes d'autolyse causés par une fixation défectueuse, puisqu'il persiste à la périphérie des cellules de volumineux éléments sidérophiles de taille et de forme variables, groupés en petits amas (Fig. 21). Ces formations granuleuses manifestement dégénérées sont vraisemblablement les vestiges des terminaisons extrêmes des fibres préganglionnaires disparues. En effet, les résultats de nombreux travaux ont abouti à la certitude qu'il existe au niveau de la synapse un chondriome spécial, localisé à la base des « club endings » et des « endfeet » des éléments afférents, ces derniers étant nettement séparés des péricaryones ou des dendrites des cellules réceptrices par un espace clair qu'avaient déjà vu Beccari (1907), Cajal (1908) et Tello (1909). Reprenant avec précision l'étude de cette zone synaptique par excellence sur la cellule de Mauthner du cerveau des cyprinidés, Bartelmez (1915) Bartelmez et Hoerr (1933), puis Bodian (1937),

pensent y avoir mis en évidence une membrane formée de deux feuillets accolés, appartenant chacun à l'un des éléments de la synapse : cette formation est encore bien contestée et De Castro la considère comme névroglie. Ceci mis à part, l'existence d'un chondriome synaptique est certaine et a de grandes analogies avec celle des télosomes de la plaque motrice bien étudiées par Noël (1942 et 1950). « Dans l'un et l'autre cas, il s'agit d'éléments constants, différenciés en vue d'une fonction dont on ignore tout, mais dont on a le droit de supposer qu'elle est un des facteurs de la fonction synaptique de transmission ou de transformation de l'influx nerveux » (1949). L'apparition de formes dégénératives dans nos préparations est comparable à celle des images fournies par les télosomes après section du nerf moteur ou curarisation de la plaque motrice : elles signent à elles seules l'interruption de la conduction synaptique.

2. — Disparition de l'acétylcholine et de l'acétylcholinestérase.

Si l'on admet que l'acétylcholine est le médiateur chimique de la transmission nerveuse au niveau des synapses ganglionnaires, comme l'ont établi Kibjakow (1933), Feldberg et Gaddum (1934), il doit se produire dans les chaînes sympathiques latéro-vertébrales des « chiens sans moëlle » une disparition de cette substance et de son antagoniste l'acétylcholinestérase. Effectivement, tous les dosages biologiques réalisés sur les ganglions des chiens à moëlle détruite depuis 21, 28, 139 et 242 jours se sont révélés strictement négatifs. Des résultats comparables ont été obtenus, avec d'ailleurs beaucoup plus de précisions, par les auteurs qui s'attachèrent au problème de la transmission chimique de l'influx nerveux dans les ganglions sympathiques. Mac Intosh signale en 1938 que la teneur du ganglion cervical supérieur en acétylcholine, décroît très vite après la section du tronc préganglionnaire, et qu'elle tombe à 10 % au bout du 3^e jour. Feldberg (1943) remarque que la sécrétion de l'acétylcholine disparaît très vite dans de mêmes conditions.

D'autres études menées également à l'aide de dosages biologiques montrent la diminution considéra-

ble de l'activité cholinestérasique des ganglions désafférentés. Brücke (1937), Couteaux et Nachmansohn (1940), Sawyer et Hollinshead (1945) enfin, étudiant séparément l'acétylcholinestérase et les autres cholinestérases, remarquent une baisse plus rapide et plus importante de la première et lui attribuent une localisation surtout présynaptique. L'emploi de la méthode de détection histochimique de Koelle nous a apporté dans ce travail quelques résultats qui méritent une discussion. La plus grande partie de l'acétylcholinestérase disparaît très vite des espaces synaptiques et des fibres préganglionnaires (44^h heure), mais certaines cellules fortement imprégnées par cet enzyme persistent dans les 28 jours qui suivent l'opération. Ces éléments réfractaires semblent comparables d'après leur localisation aux cellules à forte activité cholinestérasique du ganglion normal. Nous avons déjà échafaudé diverses hypothèses à leur sujet (pages 84 et 88) ; sont-elles des cellules en voie de dégénérescence physiologique, ou encore les péricaryones de neurones cholinergiques parasympathiques (on sait, en effet, que les troncs nerveux orthosympathiques contiennent un certain contingent d'éléments cholinergiques). Nous ne pouvons conclure.

Signalons pour terminer que quelques auteurs mettent actuellement en doute le rôle de l'acétylcholine comme médiateur chimique des synapses ganglionnaires. Peut-on rapprocher la chute du taux de l'acétylcholine et l'arrêt de la transmission synaptique ? Ne s'agirait-il pas là de « simples concomitances qu'il ne serait que trop tentant de prendre pour des relations de cause à effet ? » (Fessard et Posternak (1950). Gibson (1940) pense pour sa part que la baisse de la transmission qu'il évalue en potentiel d'action (oscillographe cathodique) doit plutôt être rattachée à la disparition des boutons terminaux, elle réapparaît, en effet, progressivement au cours de la régénération des arborisations présynaptiques. Que penser également des expériences de greffe exécutées par De Castro (1942-1951) où il anastomose avec succès le tronc préganglionnaire du ganglion cervical supérieur avec des fibres afférentes du ganglion noueux du pneumogastrique ? Le réta-

blissement de connexions fonctionnelles en remplaçant les fibres cholinergiques normales par des fibres non cholinergiques reste un problème bien embarrassant à résoudre et certainement assez troublant. Des études, actuellement en cours, viendront peut-être éclaircir cette question de la « substance active » des ganglions sympathiques. Kewitz, tout dernièrement, a isolé à ce niveau un ester de l'acide urocanique qu'il pense être ce médiateur mystérieux.

*
**

Les ganglions sympathiques subissent de fortes altérations, du fait de leur déconnexion du névraxe, au niveau de leurs éléments afférents et efférents. Leur activité est incontestablement très liée à celle des centres auxquels ils sont soumis ; ceux-ci disparus, ils ne peuvent se suffire à eux-mêmes et ils dégénèrent. La régulation de la vie végétative des « chiens sans moëlle » n'appartient plus alors qu'au système autonome périphérique.

Les altérations observées apparaissent suivant un ordre bien déterminé :

1. — Dans une première phase très courte, il se produit une dégénérescence purement dystrophique, marquée surtout au niveau des fibres préganglionnaires, commençant par les segments terminaux présynaptiques et par les éléments les plus minces. L'acétylcholinestérase disparaît très rapidement des espaces synaptiques et des fibres cholinergiques.

2. — Dans une deuxième phase qui apparaît vers le 5^e jour, la macrophagie vient compléter le travail de destruction et les neurones post-ganglionnaires présentent des signes de souffrance qui vont en s'accroissant pendant tout le premier mois.

3. — Par la suite, une stabilisation survient, la macrophagie diminue progressivement d'ampleur et quelques figures de régénération semblent se manifester au niveau de rares cellules post-ganglionnaires ; l'aspect général du ganglion reste cependant figé.

Pourtant, à côté de ce schéma, notre travail laisse en suspens quelques questions :

- La persistance sous un aspect anormal de fibres myéliniques de gros calibre au bout de 8 mois d'évolution.
- L'existence de deux types de dégénérescence des cellules ganglionnaires dont l'un est peut-être physiologique et l'autre causé par la déconnexion.
- L'origine des phénomènes de régénération et l'explication des images d'aspect embryonnaire.
- La persistance de quelques cellules à forte activité cholinestérasique.

Il s'agit là de problèmes que nous n'avons pu que poser et discuter. Ils mériteraient des études ultérieures.

CONCLUSIONS

1. — Aucune méthode de déconnexion plus complète ni aussi étendue que celle de la destruction médullaire n'a encore été utilisée dans l'étude des dégénérescences des chaînes sympathiques latéro-vertébrales.
2. — Ce travail étudie morphologiquement l'évolution des altérations subies par les ganglions sympathiques thoraciques et lombaires sur des chiens sacrifiés 8 et 44 heures, 5, 12, 21, 28, 129, 139, 217 et 242 jours après destruction médullaire jusqu'à D₂ ou D₃.
3. — Les méthodes histologiques utilisées comportent entre autres, l'étude des gaines de myéline par la méthode au Noir Cérol et à l'acide périodique-réactif de Schiff, l'étude des neurofibrilles par la méthode de Bodian et celle de la cholinestérase par la méthode de Koëlle.
4. — De cette expérimentation, il ressort que la dégénérescence des ganglions sympathiques privés de leurs afférences passe par plusieurs phases :
 - a) une phase de destruction des fibres préganglionnaires privées de leurs centres trophiques, au cours des 5 premiers jours
 - b) une phase de macrophagie des produits de la dégénérescence, accompagnée parallèlement d'altérations des neurones post-ganglionnaires, du 5^e au 28^e jour.
 - c) Une phase de stabilisation et d'adaptation au cours des mois suivants.
5. — La dégénérescence des fibres préganglionnaires et de leur gaine de myéline commence très tôt par les terminaisons présynaptiques (44^e heure), puis se généralise de façon rétrograde jusqu'au 5^e jour.

6. — L'acétylcholinestérase disparaît totalement des fibres préganglionnaires et en partie des espaces synaptiques dès le 5^e jour.
7. — Quelques cellules ganglionnaires à forte activité cholinestérasique ne paraissent pas touchées par la suppression des afférences.
8. — Les cellules post-ganglionnaires, privées de leurs afférences, ne présentent aucun phénomène néoformatif du type des paraphytes de Nageotte, même après des délais très éloignés. Leur dégénérescence se fait suivant deux modes distincts, dont l'un n'est peut-être que la continuation d'un processus physiologique.
9. — Les fibres viscéro-sensitives empruntant les voies sympathiques ont, pour la plupart, leur centre trophique lésé dans le ganglion rachidien. Elles présentent des phénomènes dégénératifs précoces et atypiques.
10. — Huit mois après la destruction médullaire, les ganglions sympathiques déconnectés semblent morphologiquement ne plus avoir aucune valeur fonctionnelle autonome.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
H. HERMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 7 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ABERCOMBIE H. et JOHNSON M.-L. — Quantitative histology of wallerian degeneration. I. Nuclear population in rabbit sciatic nerve. *J. Anat. London*, 1946, 80, 37.
- BARTELMEZ G.-W. — Mauthner's cell and the nucleus motorius tegmenti. *J. Comp. Neurol.*, 1915, 25, 87.
- The morphology of the synapse in vertebrates. *Arch. Neurol. and Psych.*, 1920, 4, 122.
- BARTELMEZ, G.-W. et HOERR N.-L. — Vestibular club endings in *Ameiurus*; further evidence on morphology of synapse. *J. Comp. Neurol.*, 1933, 57, 401.
- BAUD C., BAUMANN J. et WEBER A. — Aperçu morphologique sur les synapses chez les vertébrés. *Arch. Intern. Physiol.*, 1951, 59, n° 4, 538.
- BECCARI N. — Ricerche sulle cellule e fibre del Mauthner e sulle loro connessioni in pesci ad anfibi. *Arch. ital. Anat. e Embryol.* 1907, 6, 660.
- BRÜCKE F.-T. (von). — Cholinesterase in sympathetic ganglia. *J. Physiol.*, 1937, 89, 429.
- BODIAN D. — A new method for staining nerve fibers and nerve endings in mounted paraffin sections. *Anat. Rec.*, 1936, 65, 89.
- Staining of paraffin sections of nervous tissues with activated protargol. *Anat. Rec.* 1937, 69, 153.
- The structure of the vertebrate synapse. A study of the axon endings on Mauthner's cell and neighbouring centers in the goldfish. *J. of Comp. Neurol.*, 1937, 68, 117.
- Further notes on the vertebrate synapse. *J. of Comp. Neurol.*, 1940, 73, 323.
- Cytological aspects of synaptic fonction. *Physiol. Rev.*, 1942, 22, 146.
- CÉLESTINO DA COSTA A. — La notion de métaneurogonie. *C. R. Ass. Anat.*, 1955, 86, 644.

- CIER J.-F. — Sur le comportement vaso-moteur périphérique de la peau chez le chien. *Thèse*, Lyon, 1938.
- COUTEAUX R. et NACHMANSOHN D. — Changes of cholinesterase at end plates of voluntary muscle following section of sciatic nerve. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1940, 43, 177.
- COUTEAUX R. — Remarques sur les méthodes actuelles de détection histochimique des activités cholinestérasiques. *Arch. Intern. Physiol.*, 1951, 59, n° 4, 526.
- DE CASTRO F. — Evolución de los ganglios simpáticos vertebrales y prevertebrales. Connexiones y citoarquitectura. *Trab. del Lab. Invest. Biol.*, 1923, 20, 113.
- Sobre la fina anatomía de los ganglios simpáticos de algunos mamíferos de gran talla. *Bol. Soc. Espan. Biol.*, 1923, 9.
- Sur la dégénération et la régénération du système nerveux sympathique. *Trav. Labor. Rech. Biol. Univ. Madrid*, 1930, 26, 357.
- Recherches sur la transplantation de ganglions nerveux. *Trav. Labor. Rech. Biol. Univ. Madrid*, 1933, 28, 237.
- Aspect anatomique de la transmission synaptique ganglionnaire chez les mammifères. *Arch. Intern. Physiol.*, 1951, 59, n° 4, 479.
- FELDBERG W. et GADDUM J.-H. — Chemical transmitter at synapses in sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 1934, 81, 305.
- FELDBERG W. — Synthesis of acetylcholine in sympathetic ganglia and cholinergic nerves. *J. Physiol.*, 1943, 101, 432.
- FESSARD A. et POSTERNAK J. — Les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique. *J. Physiol.*, 1950, 42, 319.
- GIBSON W.-C. — Degeneration and regeneration of sympathetic synapses. *J. of Neurophysiol.*, 1940, 3, 237.
- GUYON L. — Emploi du réactif de Schiff dans l'étude de la myéline normale et dégénérée. *C.R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 1101.
- HARE K. — Activity in isolated sympathetic ganglia. *Am. J. of Physiol.*, 1941, 134, 251.
- HERMANN H. — La vie sans moelle épinière ; *Biol. Med.*, 1936 (Juin).

- HERMANN H., MORIN G. et CIER J.-F. — Sur l'activité vasotonique des ganglions de la chaîne sympathique. Documents recueillis sur le chien à moelle détruite. *Ann. de Physiol.*, 1937, 13, 316.
- Réactions vasculaires locales consécutives au refroidissement de la patte chez le chien sans moelle. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 127, 312.
- JOSEPH J. — Changes in nuclear population following twenty one days degeneration in a nerve consisting of small myelinated fibers. *J. Anat. G.B.*, 1948, 82, 146.
- KEWITZ H. — Über die Aktionssubstanz in sympathischen Ganglien. *Arch. exper. Pathol. Pharmacol. Dtsch.*, 1955, 225, 111.
- KIBJAKOW A.-W. — Über humorale Übertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere. *Pflüger's Arch.*, 1933, 232, 432.
- KOELLE G.-B. et FRIEDENWALD J.-S. — A histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1949, 70, 617.
- KOELLE G.-B. — The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distributions. *J. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1951, 103, 2.
- KUNTZ A. — Structural and functional organisation of certain autonomic ganglia. *Anat. Rec.*, 1941, 79, Suppl. n° 2, 39.
- LANGERON M. — Précis de Microscopie. Masson, Paris, 1949.
- LANGLEY J.-N. — Observations on the medullated fibres of the sympathetic system and chiefly on those of the grey rami communicantes. *J. of Physiol.*, 1896, 20, 55.
- Remarks on the result of degeneration of the upper thoracic white rami communicantes, chiefly in relation to commissural fibres in the sympathetic system. *J. of Physiol.*, 1900, 25, 417.
- LAWRENTJEW B.-J. — Experimentell-morphologische Studien über den feineren Bau des autonomen Nervensystems; weitere Untersuchungen über die Degeneration und Regeneration der Synapsen. *Zs. mikr. -anat. Forsch.*, 1934, 35, 71.
- Über die Erscheinungen der Degeneration und Regeneration im sympathischen Nervensystem. *Zs. mikr. -anat. Forsch.*, 1925, 2, 201.

- LISON L. — Etude de l'histochimie des corps gras. *Bull. Histol.*, 1933, 10, 252.
- MAC INTOSH F.-C. — L'effet de la section des fibres pré-ganglionnaires sur la teneur en acétylcholine du ganglion sympathique. *Arch. Intern. Physiol.*, 1938, 47, 321.
- MINZ B. — La transmission chimique de l'influx nerveux. Flammarion, Paris, 1947.
- MORVAN R. — Documents pour servir à l'étude de la vie sans moelle épinière. *Thèse*, Lyon, 1936.
- NAGEOTTE J. — L'organisation de la matière vivante dans ses rapports avec la vie. Alcan, Paris, 1922.
- NOËL R. — Sur la valeur et la signification possible des variations morphologiques du chondriome de la plaque motrice. *Bull. Histol. Appl.*, 1942, 29, 177.
- Le chondriome des synapses. *Bull. Histol. Appl.*, 1945, 22, 5.
- La zone de jonction myo-neurale. Contribution à l'étude morphologique des synapses. *Biol. Méd.*, 1950, 39, 5.
- Les synapses. *Bull. Ass. Anatomist. Fr.*, 1950, 59, 525.
- RAMON Y CAJAL S. — Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. *Trav. Labor. Rech. Biol. Univ. Madrid*, 1907, 5.
- Histologie du système nerveux. Maloine, Paris, 1909.
- RANSON S.-W et BILLINGSLEY P.-R. — The superior cervical ganglion and the cervical portion of the sympathetic trunk. *J. of Comp. Neurol.*, 1918, 29, 313.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — Traité de neuro-endocrinologie. Masson, Paris, 1946.
- SAWYER C.-H. et HOLLINSHEAD W.-H. — Cholinesterases in sympathetic fibres and ganglia. *J. of Neurophysiol.*, 1945, 8, 137.
- STERNSCHEIN E. — Das Ganglion cervicale supremum nach prae und post-ganglionärer Durchschneidung. *Arb. a. d. Wiener neurol. Inst.* 1921, 23, 155.
- SCHIFF M. — Recueil des mémoires physiologiques. T. I., Lausanne, 1894.
- VERNE J. — Démonstration histochimique de la formation de corps à fonctions aldéhydiques aux dépens des enclaves graisseuses et lipidiques. *C.R. Soc. Biol.*, 1929, 99, 266.

WALLER. — Recherches sur le système nerveux. Action de la partie cervicale du nerf grand sympathique et d'une portion de la moelle épinière sur la dilatation de la pupille. *C.R. Acad. Scie. Paris*, 1851, 33, 370.

— Nouvelle méthode pour l'étude du Système Nerveux. *C. R. Acad. Scie. Paris*, 1851, 33, 606.

WOLMAN M. — Staining of lipids by the periodic acid-Schiff reaction. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U.S.A.*, 1950, 75, n° 2, 583.

WUNDERLY C. et PEZOLD F.-A. — Technique de coloration des lipides sur papier en électrophorèse. *Naturwissen.*, 1952, 39, 493.

TABLE DES MATIERES

I. — <i>Introduction</i>	14
Travaux antérieurs	14
Intérêt de l'utilisation des « chiens sans moelle » ..	14
II. — <i>Techniques</i>	25
Technique de destruction médullaire	25
Techniques histologiques	28
III. — <i>Résultats de l'expérimentation</i>	37
Chien sacrifié 8 heures après destruction médullaire ..	37
Chien sacrifié 44 heures après destruction médullaire ..	40
Chien sacrifié 5 jours après destruction médullaire ..	43
Chiens sacrifiés 12 jours après destruction médullaire ..	49
Chiens sacrifiés 21 jours après destruction médullaire ..	55
Chien sacrifié 28 jours après destruction médullaire ..	61
Chiens sacrifiés 129 et 139 jours après destruction médul- laire	64
Chiens sacrifiés 217 et 242 jours après destruction médul- laire	68
IV. — <i>Vue d'ensemble</i>	73
A. Phénomènes dégénératifs des fibres prégan- glionnaires	73
B. Phénomènes observés au niveau des neuro- nes postganglionnaires	80
C. Phénomènes observés au niveau des synapses	88
V. — <i>Conclusions</i>	95
VI. — <i>Bibliographie</i>	97
